Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Freien Universität Berlin, Klinikum Steglitz
(Prof. Dr. med. Rolf Schröder)

STIMULIERUNG DER SEKRETION VON WACHSTUMSHORMON DURCH NIKOTINSÄURE-INDUZIERTE SENKUNG DER FREIEN FETTSÄUREN DES PLASMAS

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
im
Medizinischen Fachbereich der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Ulrike Siegers geborene Römhild
aus Königswusterhausen Kreis Teltow

1975

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Freien Universität Berlin, Klinikum Steglitz
(Prof. Dr. med. Rolf Schröder)

STIMULIERUNG DER SEKRETION VON WACHSTUMSHORMON DURCH NIKOTINSÄURE-INDUZIERTE SENKUNG DER FREIEN FETTSÄUREN DES PLASMAS

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
im
Medizinischen Fachbereich der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Ulrike Siegers geborene Römhild
aus Königswusterhausen Kreis Teltow

Referent: Prof. Dr. H.-J. Quabbe

Korreferent: Prof. Dr. H. Helge

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung des Medizinischen Fachbereichs der Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 1o. Januar 1975

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Problemstellung und Einleitung	4
2. Versuchspersonen	10
3. Methodik	10
3.1. Versuchsbeschreibung	10
3.2. Beschreibung der Versuchsserien (a - d)	12
3.2.1. Nebenwirkungen der Nikotinsäureinfusion	14
4. Beschreibung der Bestimmungsmethoden	15
4.1. Blutzucker	15
4.2. Glyzerin	15
4.3. Freie Fettsäuren	16
4.3.1. Einfluß der Verwahrzeit des Blutes auf den Gehalt an FFS	16
4.4. Somatotropes Hormon (STH)	17
5. Berechnungen	20
6. Ergebnisse	20
6.1. Versuchsreihe a	20
6.2. Versuchsreihe b	22
6.3. Versuchsreihe c	25
6.4. Versuchsreihe d	27
6.5. Vergleich der STH- Kurven der Versuchsreihen b, c und d	28
6.5.1. Männliche Testpersonen	28
6.5.2. Weibliche Testpersonen	30
7. Diskussion	32
8. Zusammenfassung	35
9. Tabellen	36
10. Literaturverzeichnis	55

1. Problemstellung und Einleitung

In den vergangenen Jahren wurden eine Vielzahl von Stimuli beschrieben, die einen Einfluß auf die Sekretion von Wachstumshormon (STH) haben. So fanden verschiedene Untersuchergruppen, daß

1. eine durch Insulin induzierte Hypoglykämie (1, 2, 3, 4, 5),
2. eine Stimulierung der endogenen Insulinsekretion durch Rastinon (6) (Tolbutamid), die zur Hypoglykämie führt,
3. ein schneller Abfall der Blutzuckerkonzentration ohne Vorliegen hypoglykämischer Blutzuckerwerte (7, 8, 9, 10, 11) und daß
4. intrazellulärer Glukosemangel durch Gabe von 2-Deoxy-Glukose zu einer STH-Sekretion führen (10).

Diese Konstellation des intrazellulären Glukosemangels ist auch bei der Fruktoseintoleranz gegeben, bei der Fruchtzuckergaben zu hypoglykämischen Blutzuckerwerten führen, die von einem STH-Anstieg im Plasma gefolgt werden (12). Weiterhin wurden bei Neugeborenen und älteren Säuglingen der Plasmagehalt an STH untersucht (13) und bei den ersteren sehr viel höhere Werte als bei letzteren gefunden. Dieses Ergebnis wurde darauf zurückgeführt, daß Neugeborene am ersten Lebenstag aus ihren eigenen Vorräten, also hauptsächlich aus Glykogen, Energie gewinnen. Das führt rasch zu einer Erniedrigung der Blutzuckerkonzentration, der hohe STH-Plasmawerte folgen.

Durch Glukoseinfusionen läßt sich hingegen die STH-Sekretion vollkommen unterdrücken (1, 10, 14).

Zudem führen körperliche Arbeit (6, 10, 15, 16) und längeres Fasten (1, 10, 17) bei normalen Versuchspersonen im Gegensatz zu dicken Patienten, die niedrige STH-Plasmakonzentrationen zeigen (18, 19), stimulierend zu einem bemerkenswerten Anstieg des STH im Plasma ohne wesentliche Änderung des Nüchternblutzuckers. Auch emotionale und physiologische (z. B. Infekt) Streßsituationen bedingen eine STH-Sekretion (20, 21, 22, 23, 24, 25).

Im Gegensatz zur Stimulierung der STH-Sekretion durch hypoglykämische Zustände, Fasten oder Muskelarbeit läßt sich die STH-Ausschüttung nach einer Streßsituation nicht durch Glukosegaben unterdrücken. Es muß sich demnach um verschiedene Übertragungswege handeln (22).

Als weitere Stimuli führten Aminosäureinfusionen beim Menschen zu einem Anstieg der STH-Plasmawerte, wie verschiedene Untersucher nachwiesen (26, 27, 28). Versuche an Schweinen und Schafen zeigten ähnliche Ergebnisse (29). Gaben von synthetischem Lysin-Vasopressin und Pitressin erhöhten ebenfalls die STH-Plasmakonzentration (30) beim Affen. Schon 1958 wurde indirekt diese STH-Sekretion bei Ratten mit Hilfe des Tibia-Testes festgestellt (31). Andere Untersucher zeigten jedoch, daß Vasopressin kein zuverlässiger Stimulus für die STH-Sekretion (32) ist, oder daß nur bei weiblichen Versuchspersonen ein Anstieg der STH-Plasmawerte bewirkt wird (21).

Außerdem scheinen die Östrogene einen Einfluß auf die STH-Sekretion zu haben (33). So wurde 1966 bei über 24h reichenden Untersuchungen der STH-Sekretion ein Geschlechtsunterschied aufgedeckt (34). Bei den weiblichen Versuchspersonen fand sich morgens nach dem Aufwachen ein STH-peak, der den männlichen Testpersonen fehlt. Auch andere Untersucher beobachteten dieses Phänomen (35). Durch Östrogengaben bei Männern fand man ähnliche STH-Plasmakonzentrationen wie bei den weiblichen Versuchspersonen (36, 37). Diese Untersucher fanden auch während der einzelnen Phasen des menstruellen Zyklus der Frau unterschiedlich hohe STH-Plasmakonzentrationen mit einem merklichen Anstieg des STH kurz nach dem Follikelsprung und anhaltend angehobenem Spiegel während der gesamten Gelbkörperphase. Einen hemmenden Einfluß auf die durch eine Insulin-induzierte Hypoglykämie folgende STH-Sekretion haben die Corticoide (5, 38).

Um einen besseren Einblick in die Schwankungen der STH-Sekretion unter physiologischen Bedingungen zu bekommen, wurden von verschiedenen Untersuchergruppen STH-Verlaufskurven über 24h aufgestellt (34, 39, 40). Dabei fanden sie, daß Nahrungsaufnahme zur Unterdrückung der STH-Sekretion führt (2, 41). 3 bis 4 Stunden nach dem Essen steigen die STH-Plasmawerte wieder an, wenn die zugeführten Kalorien verbraucht sind und Fastenbedingungen vorliegen (39). Während der Nacht kam es zu Sekretionsphasen mit sehr niedrigen und sehr hohen Konzentrationen. Im Verlauf

des Tages (unter Fastenbedingungen) waren die STH-Werte vorwiegend niedrig bis auf einzelne relativ konstant hohe peaks (34). Eine zufriedenstellende Erklärung für diese intermittierende STH-Sekretion mit Bevorzugung der Nacht gibt es bisher nicht. Es erhebt sich die Frage, wie die Hypophyse über die unterschiedlichen Stoffwechsellagen informiert wird. Bisher ist nur der Weg vom Hypothalamus zum Hypophysenvorderlappen über einen STH-releasing factor, der über das hypophysäre Pfortadersystem zur Hypophyse gelangt, bekannt (22, 42). Der Weg, über den stimulatorische und inhibitorische Reize dem Hypothalamus übermittelt werden, ist noch unbekannt. Die Lokalisation der für die STH-Sekretion verantwortlichen Areale im Gehirn wurde dadurch gefunden, daß verschiedene Gehirnbezirke im Tierversuch zerstört wurden und das Verhalten des Körperwachstums und -gewichtes beobachtet wurde. So fand man heraus, daß nach Schädigung bestimmter Gebiete in der medianen Eminenz des Hypothalamus Versuchstiere an Gewicht und Länge verloren (43, 44). Spätere Untersuchungen ergaben, daß auf eine Insulin-induzierte Hypoglykämie keine STH-Ausschüttung aus der Hypophyse erfolgte, wenn bestimmte Areale in der medianen Eminenz des Hypothalamus zerstört worden waren (45, 46) oder wenn der Hypophysenstiel durchtrennt worden war (10).

Versuche an Tieren, denen Extrakte aus der medianen Eminenz in die Arteria carotis injiziert wurden und die daraufhin einen Anstieg der STH-Plasmawerte erkennen ließen, führten zu der Vermutung, daß in der medianen Eminenz des Hypothalamus ein STH-releasing factor gebildet wird (47, 48, 49), dessen Menge mit höherem Alter abzunehmen scheint (50, 51).

Der Gehalt der menschlichen Hypophyse an STH soll etwa 3.7 bis 6.0 mg betragen (52). Die Halbwertszeit des STH im Blut beträgt 20 bis 30 Minuten (53, 54, 55).

Die Bestimmung des STH im Plasma erfolgt heute mit Hilfe radioimmunologischer Methoden (3, 56, 57, 58, 59, 60).

Inzwischen gelang es 1966 (61), die komplette Aminosäuresequenz des Wachstumshormons aufzuklären, die 1971 überprüft und korrigiert wurde (62).

Bedeutungsvoll sind weiterhin die antagonistische Wirkung von Insulin und STH auf den Kohlehydrat-Stoffwechsel, sowie die Wirkungen, die das Wachstumshormon auf den Fettstoffwechsel ausübt. So führt die lipolytische Wirkung des STH, die einen Anstieg der freien Fettsäuren (FFS) im Plasma und damit eine Erhöhung an Acetyl-Coenzym-A und Citrat bewirkt, zu einer Hemmung der Glykolyse (14). Diese Erschwerung der Glukoseverwertung zieht eine verstärkte Insulinausschüttung nach sich. Dieser periphere Antagonismus zwischen STH und Insulin erklärt den diabetogenen Effekt des STH. Durch Injektion von STH im Tierversuch (63, 64) oder durch Überproduktion von endogenem STH (Akromegalie) (65) kann es zu einem Diabetes mellitus kommen (66).

Der hohe STH-Plasmaspiegel führt schließlich zu einer Erschöpfung der Insulin produzierenden Pankreaszellen. Diese diabetogene Wirkung des STH wies auch Luft (67) nach, der hypophysektomierten juvenilen Diabetikern STH verabreichte und damit prompt hyperglykämische Blutzucker-Werte erreichen konnte. Andererseits findet sich bei Patienten mit hypophysärem Minderwuchs und nach Hypophysektomie eine erhöhte Insulinsensibilität durch den Fortfall der antagonistischen Wirkung des STH auf den Kohlehydrat-Stoffwechsel.

Einige Untersucher (68, 69) fanden, daß nach Gaben von STH die Nüchternwerte der FFS im Plasma durch Mobilisierung der FFS aus dem Fettgewebe anstiegen, Knobil (70) hatte an Ratten ebenfalls diese lipolytische Wirkung des STH demonstriert. Später wiesen weitere Untersucher auf diesen Mechanismus hin (71, 72, 73). Auf diese Weise sorgt unter anderem das STH für die notwendigen Energieträger aus dem Fettgewebe, wenn diese aus dem Kohlehydrat-Stoffwechsel nicht geliefert werden können. Es werden Kohlehydrate und Proteine eingespart und nicht die vorhandenen Eiweiße zum Ersatz für die Kohlehydrate herangezogen (20).

Die freigewordenen Fettsäuren werden in der Leber in C_2-Teilstücke zerlegt und in Ketonkörper umgewandelt, die von der Muskulatur für ihren Energiestoffwechsel ausgenutzt werden können (14). Außerdem wird die Aufnahme der FFS in die Muskulatur und deren Oxydation in der Peripherie verstärkt (73).

Zwischen der Höhe der FFS und dem Blutzucker im Plasma besteht eine negative Korrelation. Je nach Stoffwechsellage und dem Angebot aus der Nahrung bezieht der Körper seine Energie aus den Fettdepots oder den gespeicherten Glykogenreserven.

So steigen beispielsweise während einer längeren Fastenperiode mit hypoglykämischen Blutzucker-Werten die Plasmawerte der FFS erheblich über die Normalworte an und lassen sich durch Glukoseinfusionen stark senken (74).

Auch führen i. v.-Gaben von STH im Nüchternzustand zu einem erheblichen Anstieg der FFS im Plasma. Dieser Effekt läßt sich wiederum durch ausreichend hohe Glukosegaben vollkommen aufheben, bzw. unterdrücken (14, 73).

Weitere Beobachter (75, 76, 77, 78) hingegen konnten keinen eindeutigen Zusammenhang zwischen der STH-Sekretion und der Lipolyse nachweisen. Sie fanden bei ihren Untersuchungen an STH-Mangel-Zwergen, daß zwischen den Insulin-, Glukose- und FFS-Werten im Plasma eine Beziehung besteht, ohne daß STH anwesend war (79). Diese Untersucher schreiben der niedrigen Insulin-Plasma-Konzentration die Hauptrolle in der Steuerung des Blutzucker- und FFS-Spiegels im Plasma während eines Hungerzustandes zu, meinen jedoch, daß die Höhe, auf der dieser Vorgang abläuft, von der Anwesenheit des STH abhängig ist (78). Cahill und Mitarbeiter (76) konnten nämlich weder eine konstante Erhöhung der STH-Plasmakonzentration während einer längeren Fastenperiode, noch eine Korrelation zwischen den ansteigenden FFS-Werten im Plasma und den STH-Konzentrationen finden. Hingegen wiesen sie eine feste Korrelation zwischen einem Insulinabfall und einem Anstieg des FFS-Plasmaspiegels nach. Bei STH-Mangel-Zwergen zeigten sie (78) während einer längeren Fastenperiode einen größeren Insulinabfall und damit einhergehend einen höheren Anstieg der FFS-Plasmawerte als bei Normalpersonen auf. Von diesen Ergebnissen leiteten diese Untersucher ab, daß nicht das STH für die Lipolyse während einer Hungerzeit verantwortlich sei, sondern es auf den Insulinabfall oder andere nicht näher untersuchte Stimulatoren der Lipolyse ankomme (78). Das STH vermag wahrscheinlich nach Meinung dieser Autoren nur sekundäre Faktoren in Gang zu setzen, die entweder metabolisch wirksam werden, oder auf lange Sicht

Enzymsysteme verändern (79).

Es stehen sich also zwei entgegengesetzte Meinungen gegenüber hinsichtlich der Wertigkeit, die dem STH in bezug auf seine lipolytische Wirkung zukommt. Cahill und Mitarbeiter konnten keine Abhängigkeit zwischen dem STH und der Lipolyse finden, während Raben und Hollenberg schon 1959 auf diese STH-Wirkung hinwiesen, die später von anderen Untersuchern wiederholt bestätigt wurde (10, 20, 68, 73, 76, 77, 78). In diesem Zusammenhang ist die Wirkung des FFS-Plasmaspiegels auf die STH-Sekretion von Bedeutung. Seit Beginn der vorliegenden Arbeit konnten verschiedene Untersucher zeigen, daß die Senkung der FFS im Plasma von einem Anstieg der STH-Plasmawerte gefolgt wird (80, 81, 82). Umgekehrt wird eine durch Insulin- oder Argininingabe induzierte STH-Erhöhung durch Anheben der FFS beim Affen und Menschen unterdrückt (83, 84). In zwei anderen Arbeiten wurde diese Beziehung zwischen dem FFS-Plasmaspiegel und der STH-Sekretion oder -Unterdrückung nicht gefunden (85, 86).

Die vorliegende Arbeit will versuchen, zur Klärung der Beziehung zwischen dem Rückkopplungsmechanismus der FFS und der STH-Sekretion beizutragen.

Die Hemmung der Lipolyse erfolgte mittels Nikotinsäureinfusionen (87, 88).
Dabei wurden folgende Faktoren untersucht:

1. Kurzfristige Nikotinsäureinfusion (1 Stunde)
2. Langfristige Nikotinsäureinfusion (5 Stunden)
3. Die Wirkung einer kontinuierlich hergestellten Hyperglykämie auf die durch eine FFS-Senkung erfolgte STH-Sekretion.

Kontrollgruppen erhielten nur Kochsalzinfusion.

Wie schon erwähnt, sorgt neben den Catecholaminen (69, 89, 90, 91, 92, 93, 94) und anderen Hormonen, wie den Corticoiden und dem ACTH (71, 95) das STH durch Stimulierung der Lipolyse (68) für die Bereitstellung von Energieträgern aus dem Fettgewebe, wenn diese aus dem Kohlehydrat-Stoffwechsel nicht geliefert

werden können, wie es bei einer Hypoglykämie der Fall ist. Umgekehrt müßte daher eine Hemmung der peripheren Lipolyse, wobei es zu einem Fehlen von Energieträgern aus dem Fettstoffwechsel kommt, eine STH-Sekretion bewirken (14). Diese führt dann wiederum zu einer Ankurbelung der Lipolyse und zu einer Hemmung des peripheren Glukoseverbrauches, so daß diese Energielieferanten aus dem Glukosestoffwechsel in der Peripherie weniger verbraucht werden und wahrscheinlich für das Gehirn zur Verfügung stehen.

Nikotinsäure ist ein wirkungsvolles Mittel, um die Fettmobilisation vom Fettgewebe zu reduzieren (87, 88). Dieser Effekt der Nikotinsäure beruht auf einer direkten Blockade im Fettgewebe durch Hemmung der FFS-Freisetzung aus dem Fettgewebe (96, 97).

In Vorversuchen zeigte sich, daß die Nikotinsäureinfusionen zu einem sofortigen Anstieg der Blutzucker-Werte bis zu einem Höchststand nach 30 Minuten mit einem anschließenden Abfallen des Blutzuckers bei fortdauernder Nikotinsäureinfusion führen. Dies steht in Übereinstimmung mit Ergebnissen auch anderer Autoren (86, 87).

2. Versuchspersonen

Die Versuche wurden an normalen gesunden Erwachsenen (14 weibliche und 20 männliche Personen, Alter 19 - 36 Jahre) durchgeführt (Tabelle 1).

Sämtliche Versuchspersonen lagen mit ihrem Körpergewicht innerhalb 110 % des Idealgewichtes*, bis auf 2 männliche Probanden (1. H.-W., J. 119 %; 2. S., W.-J. 115 %).

3. Methodik

3.1. Versuchsbeschreibung (Versuchsaufbau und -ablauf)

Die Versuchspersonen kamen nach einer 12-stündigen Ruhe-

* berechnet nach den Tabellen der Metropolitan Life Insurance Co., Statistical Bulletin 40 (1959) in wissenschaftliche Tabellen Geigy, 6. Auflage, 588.

pause und Fastenpause um 8.00 Uhr morgens in die Klinik. Dort begannen nach einer halbstündigen Bettruhe die Untersuchungen.

In eine Kubitalvene eines Armes wurde den Testpersonen eine Plastikkanüle gelegt. Es wurde vorher eine Lokalanästhesie durch Setzen einer Hautquaddel mit 1 %-igem Novocain durchgeführt. Die Kanüle wurde mittels einer langsam tropfenden physiologischen Kochsalzlösung bis zum Ende des Versuches offengehalten. Alle Blutentnahmen erfolgten aus dieser Plastikkanüle. In eine Armvene des anderen Armes wurde mittels einer Braun-Melsungen Pumpe, an die ein Schlauchsystem und eine Kanüle angeschlossen waren, eine kontrollierte Menge an Nikotinsäure* in einer Stunde (Versuchsserie b) bzw. in fünf Stunden (Versuchsserie c) infundiert. Mit der Nikotinsäureinfusion wurde nach den ersten beiden Blutentnahmen (20 Minuten dauernde Vorperiode) begonnen.

Bei den Versuchsserien b und c wurde beginnend 40 Minuten nach Start der Nikotinsäureinfusion über eine zweite Pumpe 20 %-ige Glukoselösung infundiert. Diese war über einen Plastikschlauch mit einer Kanüle verbunden, die in das erste Schlauchsystem eingestochen wurde.

Die Blutentnahmen erfolgten 20 Minuten und unmittelbar vor der eigentlichen Nikotinsäureinfusion sowie 10, 20, 30, 40, 50, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 270 und 300 Minuten nach Beginn der Nikotinsäureinfusion.

In der Versuchsserie a und bei sieben Tests der Serie b erfolgten die Blutentnahmen von der 120. Minute an stündlich (120, 180, 240 und 300 Minuten). In den sich anschließenden Tests erfolgten wegen der sehr späten Sekretionsphase des STH die Blutentnahmen für die STH-Bestimmungen in halbstündlichen Abständen, um diese Phase länger zu erfassen. Daher wurde auch in den folgenden Tests in der 150., 210. und 270. Minute Blut für die STH-Bestimmungen entnommen.

---

* Niconacid^{R} Fa. Wander

Die Tests der Serie a sowie vier Versuche der Serie b erstreckten sich über 240 Minuten - nach Beginn der Nikotinsäureinfusion. Da die Plasmawerte des STH bei einzelnen Testpersonen noch nicht zu ihrem Ausgangswert zurückgekehrt waren und die Plasmakonzentrationen der FFS und des Glyzerins eine stark steigende Tendenz zeigten (Tabelle 2 und 3), wurden die Versuche auf 300 Minuten nach Start der Nikotinsäureinfusion ausgedehnt, um Plasmaschwankungen dieser Parameter in der 240. - 300. Minute mit zu erfassen.

Für die Bestimmungen von STH, unveresterten freien Fettsäuren (FFS), Glyzerin und Blutzucker wurden jeweils ca. 20 cm^3 Blut in einem dickwandigen Zentrifugenröhrchen aufgefangen, das 0.2 ml ≙ 1 000 IE Heparin* enthielt und sogleich in Eis gestellt wurde. Von diesen Blutproben wurden sofort je 0.1 ml Blut in zwei 1 ml Uranylacetat enthaltende Röhrchen für die Bestimmung von Blutzucker abgenommen. Nach spätestens einer Stunde wurde zentrifugiert, der Überstand abgegossen und bis zur weiteren Bearbeitung am gleichen Tag im Kühlschrank aufbewahrt.

Das restliche Blut wurde bei + 4° C bis zum Zentrifugieren aufbewahrt. Von dem abgetrennten Plasma wurde ein Teil für die Bestimmung der FFS in zwei "Extraktionsmischung" enthaltende Glasröhrchen abgenommen. Ein zweiter Teil wurde für die am gleichen Tag erfolgende Glyzerinbestimmung abgetrennt. Der Rest des Plasmas wurde bei - 20° C für die STH-Bestimmungen eingefroren. Für Blutzucker, Glyzerin und FFS wurden jeweils Doppelbestimmungen durchgeführt, für STH Dreifachwerte angesetzt.

3.2. Beschreibung der Versuchsserien

Es wurden vier Versuchsserien durchgeführt (a - d, Tabelle 2 - 4)

a. Die erste Versuchsreihe (Vorversuche, Tabelle 2) umfaßte nur drei Personen, zwei männliche und eine weibliche. Nach einer 20 Minuten dauernden Vorperiode

* Liquemin^R Fa. Roche

kurz nach der zweiten Blutentnahme wurde Nikotinsäure 1 g/h während einer Stunde infundiert. Anschließend lief nur noch physiologische Kochsalzlösung, um eine Verlegung der Kanüle durch Thrombosierung zu vermeiden. 240 Minuten nach Beginn der Nikotinsäureinfusion wurde der Versuch beendet.

b. Die zweite Versuchsreihe umfaßte eine Gruppe von zehn Versuchspersonen, sieben männliche und drei weibliche (Tabelle 3). Mit der Nikotinsäureinfusion wurde wie bei Versuch a begonnen. 40 Minuten nach Start dieser Infusion wurde mit einer Glukoseinfusion (20 %-ige Lösung) begonnen, um das Absinken des Blutzuckers zu verhindern. Mengenangabe für die Glukoseinfusion bei Versuch b.: In der 40. bis 160. Minute nach Start der Nikotinsäureinfusion wurde 20 %-ige Glukose mit einer Geschwindigkeit von 30 ml/h infundiert. Das entspricht einer Gesamtmenge von 12 g. In der 160. bis 190. Minute nach Start der Nikotinsäureinfusion wurde mit 60 ml/h infundiert, was einer Menge von 6 g entspricht. In der 190. bis 240. Minute (bzw. 190. bis 300. Minute) wurde die Geschwindigkeit von 120 ml/h gewählt, entsprechend einer Menge an Glukoselösung von 20 g.

Bei den beiden weiblichen Versuchspersonen R., U. und K., I. erfolgte in der 250. bis 300. Minute nochmals eine Steigerung der Infusionsgeschwindigkeit auf 240 ml/h, gleichzusetzen einer Glukosemenge von 40 g, um einen Blutzuckerabfall gegen Ende des Versuches zu verhindern.

c. In der dritten Versuchsreihe wurden fünf männliche und fünf weibliche Versuchspersonen getestet (Tabelle 4). Im Gegensatz zur Serie b wurde die Nikotinsäureinfusion nicht nach einer Stunde abgebrochen, sondern in den folgenden vier Stunden wurde den Versuchspersonen weiterhin Nikotinsäure zugeführt, jedoch nur noch 0.5 g/h, um den rebound der Fettsäuren in der zweiten Versuchshälfte zu verhindern. Der Test mußte bei einigen Testpersonen nach 240 oder 270 Minuten wegen auftretender

Übelkeit und Erbrechen abgebrochen werden.

Die 20 %-ige Glukoselösung wurde in der 40. bis 160. Minute nach Beginn der Nikotinsäureinfusion mit 45 ml/h (≙ 18 g) und in der 160. bis 300. Minute mit 60 ml/h (≙ 28 g) infundiert.

d. Die Kontrollserie umfaßte elf Versuchspersonen (sechs männliche und fünf weibliche, Tabelle 5). Diesen wurde während der gesamten Dauer des Versuches nur physiologische Kochsalzlösung infundiert.

3.2.1. Nebenwirkungen bei der Nikotinsäureinfusion (Tabelle 1).

Bei allen Versuchspersonen der Serien a, b und c (23 Versuchspersonen) war ein Erröten (flush) ca. 2 bis 5 Minuten nach Start der Nikotinsäureinfusion zu beobachten. Die Mehrzahl klagte gleichzeitig über starke Paraesthesien, die am Kopf begannen und schwächer werdend den ganzen Körper nach unten hin durchliefen. Die Herzfrequenz stieg um etwa 20 Schläge/Minute an. Fünf Versuchspersonen (Serie a, b, c) verspürten zehn Minuten nach Beginn der Nikotinsäureinfusion ein Engegefühl über der Brust. Weiterhin wurde nach der gleichen Zeit von zehn Versuchspersonen (Serie a, b, c) ein Druckgefühl in der Magengegend angegeben oder über Hungergefühl geklagt. Nach ca. 30 Minuten ließen diese Beschwerden trotz fortlaufender Nikotinsäureinfusion nach. Diese Nebenwirkungen der Nikotinsäure stimmen mit Beobachtungen anderer Untersucher überein (92, 98).

Bei sechs von zehn Testpersonen der Versuchsreihe c traten in der Zeit zwischen 210 und 300 Minuten (Tabelle 1) nach Beginn der Nikotinsäureinfusion Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen und in einem Fall (Q., H.-J.) wieder zunehmendes Hitzegefühl auf, so daß der Test zu diesem Zeitpunkt abgebrochen werden mußte.

In der Reihe b wurden bei zwei Versuchspersonen (A., W. und St., P.) 150 Minuten nach dem Start der Nikotinsäureinfusion ein kalter Schweißausbruch mit Übelkeit und hypotonen Blutdruckwerten (95/60 mm Hg) beobachtet.

Diese beiden Versuchspersonen erholten sich jedoch sehr schnell wieder, so daß der Test fortgesetzt werden konnte. Bei der Versuchsreihe d (Kontrollserie) konnten keine Nebenwirkungen festgestellt werden.

4. Beschreibung der Bestimmungsmethoden

4.1. Blutzucker

Dieser Bestimmungsmethode* liegt eine enzymatische Reaktion zugrunde.

Dabei wird Glukose durch das spezifische Enzym Glukose-Oxydase (GOD) zu Gluconolacton oxydiert, das in wäßriger Lösung in Glukonsäure übergeht. Das hierbei entstehende Wasserstoffperoxyd dehydriert in Gegenwart von Peroxydase (POD) ein chromogenes System, bestehend aus o-Dianisidin, unter Bildung eines rot-braunen Farbstoffes.

Die Intensität der Farbbildung ist proportional der Glukosekonzentration und wird photometrisch erfaßt (99).

4.2. Glyzerin

Dieser Bestimmungsmethode** liegt ebenfalls ein enzymatisches Reaktionsprinzip zugrunde.

Nach alkalischer Verseifung der Serumtriglyzeride wird das entstandene Glyzerin mittels einer durch Glyzerokinase katalysierten Reaktion durch ATP zu Glyzerophosphat umgewandelt. Mittels Pyruvatkinase wird das entstandene ADP durch Phosphoenolpyruvat unter Bildung von Pyruvat wieder in ATP übergeführt. Pyruvat wird zu NADH mittels LDH zu Lactat hydriert, wobei NADH zu NAD oxydiert wird. Die während der Reaktion verbrauchte NADH-Menge ist äquivalent der Glyzerin-Menge. Diese NADH-Abnahme kann photometrisch bestimmt werden.

---

* nach Biochemica Test Combination für enzymatische und klin.-chem. Testmethoden, Mannheim (TC-M-II, Art. Nr. 15983), 3. Auflage, Oktober 1966

** nach BTC, Boehringer u. Söhne GmbH (TC-GL, Best.-Nr. 15989 TNAA)

Bei dieser Methode braucht keine Fettextraktion durchgeführt zu werden. Außerdem müssen die Phospholipide nicht entfernt werden, da sie unter den gegebenen Hydrolysebedingungen kein freies Glyzerin geben (100, 101, 102).

4.3. Freie Fettsäuren

Die freien Fettsäuren wurden nach der Methode von Dole und Meinertz bestimmt (103). Dabei handelt es sich um eine zweimalige Extraktion der freien Fettsäuren mit anschließender Titration gegen NaOH.

Das Extraktionsergebnis liegt bei 80 - 90 % für die langkettigen FFS des Plasmas. Fehlerquellen können dadurch entstehen, daß die titrierte Acidität nicht von den FFS stammt, sondern von Lipoiden (Phospholipiden) und nichtlipoiden Substanzen wie Essig-, Milch- und ß-Hydroxybuttersäure. Die Interferenz mit den zuletzt genannten Säuren wird durch die zweite Extraktion eliminiert.

Phospholipide in Blut und Gewebe bereiten weitere Schwierigkeiten durch ihre Tendenz zur Hydrolyse. Daher sollen die Doppelproben von der oberen Phase immer kurz nach der Bildung des 2-Phasen-Extraktionssystems abgenommen werden, da zusätzliche Säure von der unteren Phase freigegeben werden kann.

Die 3-Stoffmischung Heptan/Isopropylalkohol/Wasser stellt ein 2-Phasensystem für die Extraktion langkettiger Fettsäuren dar. Wenn die gelösten Komponenten in geeigneten Mengen verwendet werden, trennen sich die Phasen sehr rasch ohne Zentrifuge. Dabei gehen die freien Fettsäuren vorherrschend in die obere, nicht-polare Schicht, während die polaren Säuren in der unteren bleiben.

4.3.1. Einfluß der Verwahrzeit des Blutes auf den Gehalt an FFS

Da es denkbar ist, daß durch längeres Stehenlassen des Blutes aus den im Blut befindlichen Triglyceriden Fettsäuren abgespalten werden könnten und somit der Plasmagehalt an FFS anstiege, wurden folgende Versuche durchgeführt, um diesen Sachverhalt zu überprüfen:

Einer Versuchsperson wurde Blut abgenommen; ein Teil wurde sofort zentrifugiert, der Rest wurde im Kühlschrank aufbewahrt. Fünfzehn Minuten später wurde das Plasma extrahiert. Nach einer Stunde wurde wiederum ein Teil des im Kühlschrank aufbewahrten Blutes abpipettiert, zentrifugiert und das Plasma in die Extraktionsmischung gegeben. Dieser Vorgang wurde nach zwei und nach drei Stunden wiederholt und jeweils die FFS bestimmt. Die Ergebnisse zeigen, daß durch Stehen und Aufbewahren des Blutes keine Verfälschung der Ergebnisse zu erwarten ist.

Zeit nach Blutentnahme	µeq/l FFS
15'	669
15'	674
1h	674
1h	691
2h	709
2h	703
3h	645

Dies gilt nur unter den Bedingungen der durchgeführten Prüfung. Die gemessenen Schwankungen 645 bis 709 µeq/l liegen im Bereich der Meßgenauigkeit.

4.4. Somatotropes Hormon (STH)

Das menschliche Wachstumshormon wurde mit Hilfe einer radioimmunologischen Bestimmungsmethode im Plasma ermittelt (59).

Da das STH ein weitgehend artspezifisches Proteohormon ist, regt es als Antigen nach Injektion in Kaninchen diese zur Bildung spezifischer Antikörper an. Dieses Antiserum gegen STH wird mit dem Serum der Versuchspersonen inkubiert und reagiert unter Bildung eines Antigen-Antikörper-Komplexes. Diese Reaktion ist nicht direkt nachweisbar. Es wird daher radioaktiv markiertes Hormon hinzugefügt, das genau so mit dem Antikörper reagiert wie das nicht markierte Hormon. Dies führt zu einer Konkurrenz

von markiertem STH und dem im Plasma der Testpersonen vorhandenen Wachstumshormon um die Bindungsstellen des in einer konstanten Menge zugegebenen Antikörper. Je mehr von diesem vorhanden ist, desto weniger radioaktives Hormon wird an den Antikörper gebunden werden können.

Nach vollendeter Inkubation müssen antikörper-gebundenes und ungebundenes Hormon voneinander getrennt werden. Diese gebildeten Antigen-Antikörper-Komplexe sind wegen der geringen Konzentration löslich und können daher nicht durch Zentrifugieren abgetrennt werden.

Die Antikörper sind Gammaglobuline. Als solche kann man sie erfassen durch Zusatz eines zweiten, gegen die Kaninchen-Gammaglobuline gerichteten Antikörper, der von einer anderen Tierart stammt. Bei dieser zweiten Antigen-Antikörper-Reaktion kommt es zu einer Ausfällung. Das Antikörper-gebundene Hormon wird mitpräzipitiert, das freie bleibt im Überstand. Die Trennung erfolgt durch Zentrifugierung. Anschließend wird die Radioaktivität des Präzipitats gemessen. Mit Hilfe einer Standardkurve kann die absolute Menge an STH errechnet werden. Dabei werden anstelle des STH enthaltenden Plasmas bekannte STH-Mengen eingesetzt.

Die im Präzipitat gemessene Radioaktivität wird gegen die Menge des unmarkierten Hormons aufgetragen. An dieser Kurve wird dann die STH-Konzentration abgelesen, welche einer bestimmten Radioaktivität im Präzipitat entspricht.

Die untere Grenze der Empfindlichkeit der beschriebenen Methode ist o.5 ng STH pro ml Plasma. Die Sensibilität dieser Methode hängt ab von

1. der Qualität des Anti-H-STH-Antikörpers und seiner Konzentration,
2. der Quantität des benutzten radioaktiv markierten Hormons,
3. den Schwankungen der Meßwerte in Mehrfachbestimmungen benachbarter H-STH-Konzentrationen im Anfangsteil der Standardkurve.

Bei der Immunopräzipitationsreaktion zur Trennung von freiem und Antikörper-gebundenem Hormon können fälschlich zu hohe und zu niedrige Plasmakonzentrationen für H-STH entstehen. Diese Fehlerquellen werden auf die folgenden Faktoren zurückgeführt:

1. Auf einen unspezifischen Hemmfaktor im menschlichen Plasma (104) und im Anti-Gamma-Globulin-Serum (105, 106), der wahrscheinlich dem Komplement-System zugehörig ist.
2. Ein Einfluß dieser Faktoren führt zu einer Hemmung der Präzipitation in den Plasmaröhrchen und damit zu fälschlich hohen Plasma-Hormon-Konzentrationen.
3. Kreuzreaktionen des Anti-Gamma-Globulin-Serums mit Gamma-Globulinen des menschlichen Serums (105, 107).
4. Können Fehlerquellen entstehen, wenn nicht optimale Wasch-und Zentrifugationsbedingungen eingehalten werden.
5. Weiterhin muß auf den Einfluß der verschiedenen Proteinkonzentrationen in den Röhrchen der Standardkurve und denen der Plasmaproben geachtet werden.

Bei jedem Ansatz wurden obligat folgende Kontrollen durchgeführt (59):

1. Um für eine Reproduzierbarkeit zu sorgen, wurde Plasma in kleine Portionen aufgeteilt und eingefroren.
2. Als Wiederfindungskontrolle wurde demselben Plasma H-STH zugesetzt.
3. Als Waschkontrolle wurde markiertes H-STH ohne Anti-H-STH inkubiert. Die Röhrchen enthielten neben dem markierten Hormon nur Puffer und Plasma.
4. Kontrolle mit Anti-H-STH-Überschuß

   Markiertes H-STH wird mit einem Überschuß von Anti-H-STH-Serum inkubiert zur Prüfung darauf, ob alle Radioaktivität an immunologisch reagierendes H-STH gebunden ist. Mindestens 80 % der Radioaktivität sollten sich in der Kontrolle des Präzipitats wiederfinden.

5. Berechnungen

Aus den Testwerten der einzelnen Gruppen wurden Mittelwerte gebildet. Aus diesen wurden Mittelwertskurven gezeichnet. Der Beschreibung der Ergebnisse liegen diese Mittelwertskurven zugrunde. Nur in der Versuchsserie a wurden die drei STH-Kurven gesondert aufgetragen (wie Bild 1 zeigt) und einzeln beschrieben.

Die Standardabweichungen wurden nach der folgenden Formel berechnet:

1. $\bar{x} = \frac{\Sigma x}{n}$ (Mittelwert)

2. $s^2 = \frac{\Sigma (x-\bar{x})^2}{(n-1)}$ (Varianz)

3. $s = \sqrt{s^2}$ (Standardabweichung)

x = Einzelwerte
n = Zahl der Werte

Die Signifikanz der Mittelwertsdifferenzen wurde nach dem T-Test nach Student berechnet. Für die statistischen Berechnungen wurden alle STH-Werte unter 0.5 ng/ml als 0.5 ng/ml gezählt.

6. Ergebnisse

6.1. Versuchsserie a

In der Versuchsserie lief die Nikotinsäureinfusion über eine Stunde (Bild 1, Tabelle 2).

Nach Abnahme von zwei Nüchternwerten im Abstand von 20 Minuten wurde 1 g Nikotinsäure während der folgenden Stunde infundiert.

Glyzerin und die freien Fettsäuren fallen schon in den 20 Minuten vor dem Start der Nikotinsäureinfusion leicht ab (FFS von 512 µeq/l auf 402 µeq/l und Glyzerin von 0.86 mg/100 ml auf 0.76 mg/100 ml). Die FFS-Plasmawerte fallen

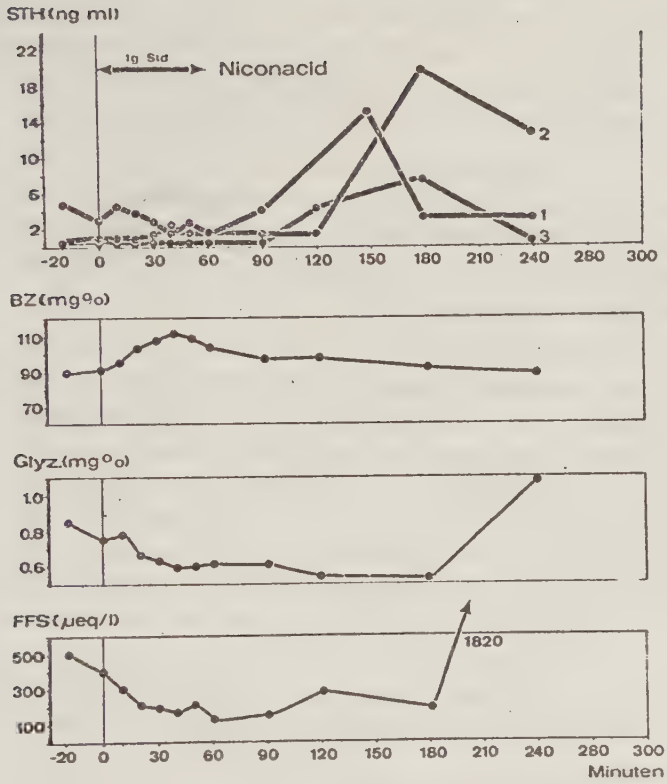

Bild 1: STH-,Blutzucker-, Glyzerin-und FFS-Werte während einer einstündigen Nikotinsäureinfusion. Der horizontale Pfeil zeigt den Beginn und die Länge der Infusion an.

nach Start der Nikotinsäureinfusion weiter ab und erreichen Tiefstwerte von 125 µeq/l FFS nach 60 Minuten und 179 µeq/l FFS nach 180 Minuten. Die Plasmawerte des Glyzerins sinken durch-

schnittlich bis auf 0.54 mg/100 ml nach 120 Minuten und 0.53 mg/100 ml nach 180 Minuten ab. Dann folgt in der Zeit von 180 bis 240 Minuten ein sehr starker Anstieg beider Parameter (FFS bis auf 1815 eq/l und Glyzerin auf 1.08 mg/100 ml nach 240 Minuten) (rebound-Phänomen).

Die Blutzuckerwerte steigen nach Beginn der Nikotinsäureinfusion von 92 mg/100 ml auf einen Höchststand von 111 mg/100 ml nach 40 Minuten an. Sie fallen dann langsam wieder ab, bis sie die Ausgangswerte (91 mg/100 ml) nach 180 Minuten erreichen.

Die STH-Plasmawerte waren während der 20 Minuten vor und in den folgenden 90 Minuten nach Beginn der Nikotinsäureinfusion bei allen drei Versuchspersonen niedrig (zwischen 0.5 und 4.9 ng/ml), so daß sie teilweise unterhalb der Empfindlichkeitsgrenze der angewandten Bestimmungsmethode lagen (St., A.). Erst von der 150. bis 180. Minute nach Start der Nikotinsäureinfusion fanden sich hohe STH-Spitzenwerte (individuelle Werte: 15.4, 20.0 und 7.8 ng/ml, Tab. 2), die nach 240 Minuten teilweise auf ihre Ausgangswerte abfielen (3.1 ng/ml und 0.6 ng/ml) und in Fall 2 (B., F.) zwar noch eine hohe Plasmakonzentration (13 ng/ ml STH), jedoch mit abfallender Tendenz zeigten.

6.2. Versuchsreihe b

Nikotinsäureinfusion über eine Stunde kombiniert mit einer bis zum Testende laufenden Glukoseinfusion, die 40 Minuten nach Beginn der ersten Infusion gestartet wurde (Bild 2, Tabelle 3).

Für männliche und weibliche Versuchspersonen wurde bei den Mittelwertskurven für Blutzucker, Glyzerin und FFS auf Unterschiede geachtet: es ergaben sich jedoch keine signifikanten Differenzen, bis auf die Blutzuckerwerte für die 240. und 300. Minute, die auf eine höhere Menge an Glukosezufuhr bei den Frauen als bei den Männern zurückzuführen ist (siehe 3.2 b). Die STH-Mittelwertskurven werden für männliche und weibliche Testpersonen getrennt beschrieben.

Die FFS und das Glyzerin zeigen bis auf die beiden Nüch-

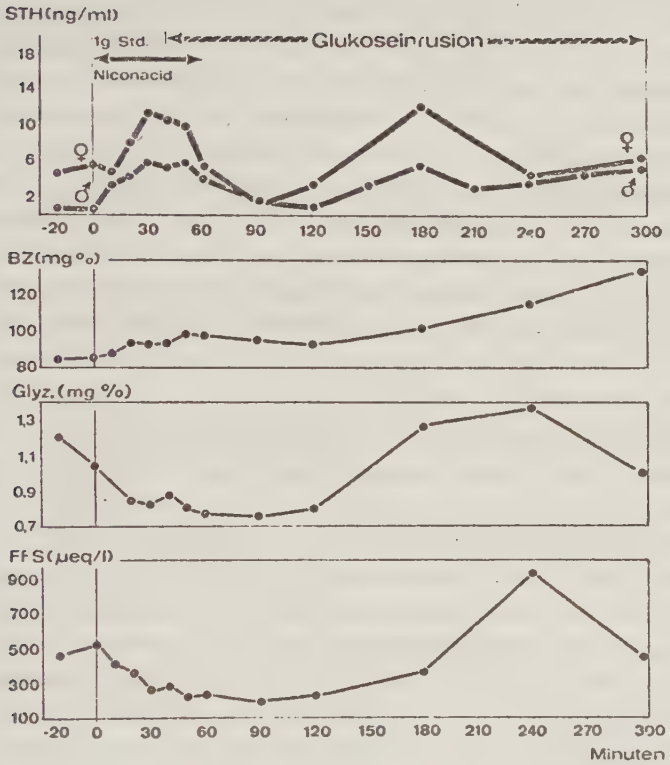

Bild 2: STH-, Blutzucker-, Glyzerin-und FFS-Werte während einer einstündigen Nikotinsäureinfusion. Der horizontale Pfeil zeigt den Beginn und die Länge der Nikotinsäureinfusion an. Eine Glukoseinfusion wurde 40 Minuten später gestartet.

ternwerte vor dem Start der Nikotinsäureinfusion ein gleichsinniges Verhalten. Die FFS und das Glyzerin fallen wie in Ver-

suchsreihe a nach Beginn der Nikotinsäureinfusion vom Ausgangswert von 471 µeq/l FFS und 1.2 mg/100 ml Glyzerin bis zu Tiefstwerten 90 Minuten nach Beginn der Nikotinsäureinfusion auf 191 µeq/l FFS und 0.8 mg/100 ml Glyzerin ab. Nach 180 Minuten kehren sie in Höhe des Ausgangswertes (361 µeq/l FFS und 1.26 mg/100 ml Glyzerin) zurück und steigen bis zur 240. Minute auf Höchstwerte an (931 µeq/l FFS und 1.37 mg/100 ml Glyzerin; rebound-Phänomen). Danach kehren sie bis zur 300. Minute nach Beginn der Nikotinsäureinfusion auf ihr Ausgangsniveau zurück (436 µeq/l FFS und 1.01 mg/100 ml Glyzerin). Die Blutzuckerwerte steigen von 86 mg/100 ml bis zu einer Höhe von 99 mg/100 ml 50 Minuten nach Start der Nikotinsäureinfusion an. Sie wurden dann durch die Glukoseinfusion auf hyperglykämischer Höhe gehalten, mit Maximalwerten von 135 mg/100 ml in der 300. Minute.

Wie aus Tabelle 3 zu ersehen ist, differiert die Konzentration der STH-Plasmawerte bei den einzelnen Versuchspersonen sehr stark. Die STH-Ausschüttung erfolgt bei den verschiedenen Versuchspersonen zur gleichen Zeit. So erscheint ein erstes Maximum bei beiden Geschlechtern in der 30. bis 50. Minute nach Beginn der Nikotinsäureinfusion mit durchschnittlichen Plasmawerten von 5.9 ng/ml für die männlichen und 11.4 ng/ml für die weiblichen Testpersonen. Dieser frühe Anstieg, der bei 6 von 10 Testpersonen gefunden wurde, fällt mit dem durch die Nikotinsäure hervorgerufenen flush zusammen. Ein zweites Maximum findet sich trotz der erhöhten Blutzucker-Werte nach 180 Minuten mit mittleren STH-Plasmakonzentrationen von 5.7 ng/ml für männliche und 12.3 ng/ml für weibliche Versuchspersonen (insgesamt bei 9 der 10 Versuchspersonen). Danach erfolgt ein Abfall auf 3.7 ng/ml bei den Männern und 4.3 ng/ml bei den Frauen nach 240 Minuten. Ein signifikanter Unterschied ($P < 0.05$) zwischen Männern und Frauen zeigt sich bei den Werten 20 Minuten vor und unmittelbar vor Beginn der Nikotinsäureinfusion, sowie für die 120. und 180. Minute. Dabei haben die weiblichen Versuchspersonen die höheren STH-Plasmawerte.

6.3. Versuchsreihe c

In dieser Versuchsreihe liefen eine Nikotinsäureinfusion über 5 Stunden und ab der 40. Minute eine Glukoseinfusion bis zum Testende (Bild 3, Tabelle 4).

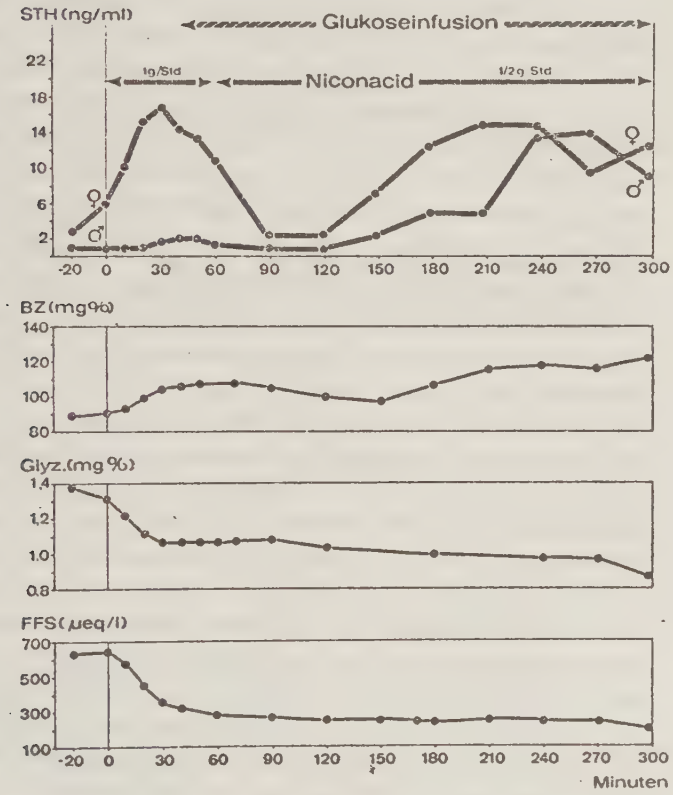

Bild 3: STH-, Blutzucker-, Glyzerin- und FFS-Werte während einer fünfstündigen Nikotinsäureinfusion. Der horizontale Pfeil zeigt den Beginn und die Länge der Nikotinsäureinfusion an. Eine Glukoseinfusion wurde 40 Minuten später gestartet.

Nach der 20 Minuten dauernden Vorperiode wurde während der ersten folgenden Stunde 1 g Nikotinsäure infundiert. In den nächsten 4 Stunden wurde diese Menge auf die Hälfte reduziert (0.5 g/l).

Die FFS und das Glyzerin zeigen auch in dieser Versuchsserie einen gleichsinnigen Verlauf (siehe Versuch b). Nach Start der Nikotinsäureinfusion nehmen FFS und Glyzerin beständig ab. In den ersten 30 Minuten erfolgt der stärkste Abfall auf 360 μeq/l FFS und 1.07 mg/100 ml Glyzerin. In den sich anschließenden Stunden verringert sich die Höhe der Plasmawerte nur noch langsam. Sie erreichen Tiefstwerte von 193 μeq/l FFS und 0.88 mg/100 ml Glyzerin bei der 300. Minute. Der in den vorangegangenen Versuchsreihen beschriebene rebound bleibt aus.

Die Blutzuckerwerte steigen, wie schon in den Versuchsreihen a und b in den ersten 60 Minuten nach Start der Nikotinsäureinfusion von 90 mg/100 ml auf 108 mg/100 ml an und bleiben während der Infusionsdauer erhöht. Bis zum Testende steigen sie auf 123 mg/100 ml. Dieser Wert liegt etwa 30 mg/100 ml höher als der Ausgangswert (90 mg/100 ml). Die Ergebnisse der STH-Plasmabestimmungen zeigen signifikante Unterschiede für Männer und Frauen für die beiden Werte vor dem Start der Nikotinsäureinfusion und für die Plasmawerte bis 90 Minuten nach Beginn dieser Infusion (Tabelle 4). Bei den männlichen Testpersonen finden sich nur sehr niedrige STH-Plasmakonzentrationen in den ersten 90 Minuten nach Beginn der Nikotinsäureinfusion (Maximalwert nach 40 Minuten: 2 ng/ml) mit einer Ausnahme (L., P.: 6.3 ng/ml STH nach 40 Minuten). Bei den Frauen zeigen sich dagegen 2 peaks. Der erste erfolgt nach 30 Minuten mit einem Wert von 17 ng/ml, vergleichbar dem frühen Anstieg in der Versuchsreihe b. Der zweite peak, ähnlich dem in Versuchsreihe b, jedoch von längerer Dauer und mit höheren Plasmawerten, liegt zwischen der 180. und 300. Minute mit einem Höchstwert von 15.2 ng/ml nach 210 Minuten. Bei den männlichen Testpersonen finden sich erhöhte STH-Plasmawerte erst in der zweiten Versuchshälfte. Sie liegen etwas später als das zweite Maximum der Frauen (240.

bis 270. Minute), erreichen aber fast die gleiche Höhe wie diese (14 ng/ml).

6.4. Versuchsserie d

Kontrollversuche mit physiologischer Kochsalzinfusion (Bild 4, Tabelle 5).

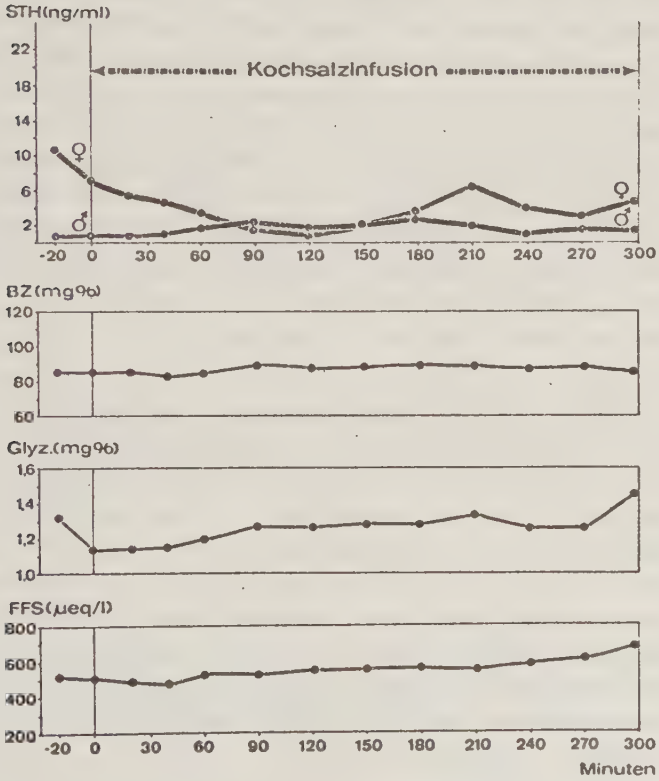

Bild 4: STH-, Blutzucker-, Glyzerin- und FFS-Werte während einer fünfstündigen physiologischen Kochsalzinfusion. Der horizontale Pfeil zeigt den Beginn und die Länge der Kochsalzinfusion an.

In der Kontrollserie wurde während der gesamten Testperiode nur physiologische Kochsalzlösung infundiert. Wie das Bild 4 zeigt, schwanken die Glyzerin- (1.14 - 1.45 mg/100 ml), FFS- (482 - 676 µeq/l) und Blutzucker-Werte (82 - 89 mg/100 ml) nur innerhalb des Normbereiches. Die Ergebnisse der Bestimmungen von Glyzerin, FFS und Blutzucker werden für Männer und Frauen gemeinsam diskutiert, da bei den Blutzucker- und Glyzerinwerten keine signifikanten Unterschiede gefunden wurden. Bei den FFS-Werten fanden sich zwischen Männern und Frauen nur zu einigen Zeitpunkten (60., 120., 150. und 180. Minute) signifikante Unterschiede. Die FFS- und Glyzerinkurven verlaufen gleichsinnig (siehe Bild 4). Die STH-Kurven weisen für Männer und Frauen für die Werte von 20 Minuten vor und unmittelbar vor dem Start der Kochsalzinfusion sowie für die 20 und 40 Minuten-Werte nach Beginn dieser Infusion signifikante Unterschiede auf (Tabelle 5). Die Anfangswerte des STH im Plasma bei den Frauen (10.8 ng/ml - 14.7 ng/ml) liegen signifikant höher als die der Männer (0.8 - 1.0 ng/ml) zu dieser Zeit.

Ein zweiter niedriger STH-Anstieg erscheint bei den Frauen nach der 210. Minute. Dieser peak ist auf den hohen Wert von 20.8 ng/ml bei einer weiblichen Versuchsperson (K., I.) zu dieser Zeit zurückzuführen. Die mittlere STH-Plasmakonzentration der übrigen neun Versuchspersonen liegt bei 1.7 ng/ml. Dieselbe Probandin hat zur Zeit -20 und 0 Werte von 23.0 und 18.5 ng/ml, wodurch die hohen Mittelwerte der Gruppe zu diesen Zeiten hervorgerufen werden. Demnach finden sich bis auf diesen einen Fall (K., I.) bei den Kontrollversuchen geringere STH-Plasmakonzentrationen als bei den anderen Versuchsreihen.

6.5. Vergleich der STH-Kurven der Versuchsreihen b, c und d.

6.5.1. Männliche Testpersonen (Bild 5)

Ein Vergleich der Verläufe der STH-Kurven für die männlichen Testpersonen zeigt bei den Kontrollversuchen mit Kochsalzinfusionen (Serie a) keinen STH-Plasma-Anstieg.

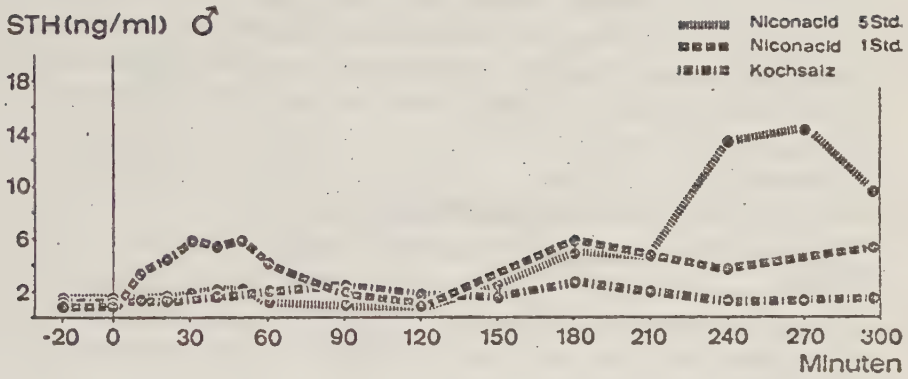

Bild 5: Vergleich der STH-Werte der Männer während einer Nikotinsäureinfusion (1 oder 5 Stunden + Glukose) und während einer fünfstündigen physiologischen Kochsalzinfusion.

Boi der Versuchsreihe b (Nikotinsäure über eine Stunde plus Glukose) findet sich ein erster peak während des flushes. Der zweite peak liegt um 180 Minuten und ist wesentlich höher als bei der Kochsalzinfusion.

Bei der Versuchsreihe c (Nikotinsäureinfusion über fünf Stunden plus Glukose) ist kein signifikanter peak während des flush zu sehen. Jedoch liegen die STH-Plasma-Werte zur 210. Minute ($p < 0.05$), 240. und 270. Minute ($p < 0.005$) und 300. Minute ($p < 0.025$) signifikant höher als bei der Kochsalzinfusion.

Für die 240. Minute findet sich ein signifikant höherer Wert ($p < 0.025$) bei der längeren Nikotinsäureinfusion als bei der kurzen Nikotinsäureinfusion (Tabelle 6). Auch die 270 und 300 Minuten-Werte liegen in Serie c wesentlich höher als in Serie b.

6.5.2. Weibliche Versuchspersonen (Bild 6)

Wie bei den männlichen Versuchspersonen finden sich während der Kontrollversuche mit physiologischer Kochsalzlösung (Serie d) niedrigere STH-Plasma-Konzentrationen (mit Ausnahme der -20 und 0-Werte) als bei den Versuchsreihen b und c.

Bei der Versuchsreihe b (Nikotinsäure über eine Stunde plus Glukose) findet sich ein erster peak während des flushes. Ein zweiter STH-Anstieg beginnt bei 120 Minuten und liegt für diesen Zeitpunkt und den 180 Minuten-Wert signifikant höher als bei der Kochsalzinfusion ($p < 0.0125$ und $p < 0.05$, Tabelle 6).

In der Versuchsreihe c (Nikotinsäure über fünf Stunden plus Glukose) ist wie bei Serie b ein erster peak während des flushes zu sehen. Von der 150. Minute an liegen die STH-Plasma-Werte in Serie c wesentlich höher als in Serie d (Kontrollversuche).

Bei der längeren Nikotinsäureinfusion (Serie c) sind von der 210. Minute an höhere STH-Werte im Plasma vorhanden als bei der kurz dauernden Nikotinsäureinfusion (Serie b).

Ein Vergleich der Testergebnisse der STH-Plasma-Konzentration zwischen Männern und Frauen zeigt keine Geschlechtsabhängigkeit in der auf eine FFS-Senkung folgende späte STH-Sekretion ($p > 0.05$ für die STH-Konzentrationen bei Männern und Frauen). Signifikant höhere Werte finden sich

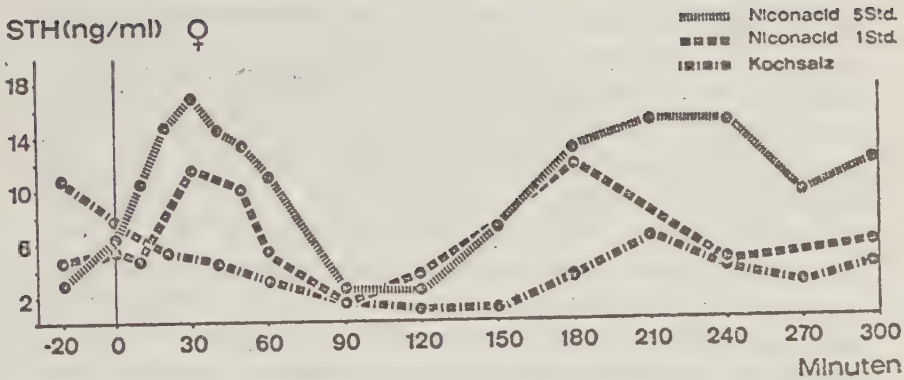

Bild 6: Vergleich der STH-Werte der Frauen während einer Nikotinsäureinfusion (1 oder 5 Stunden plus Glukose) und während einer fünfstündigen physiologischen Kochsalzinfusion.

jedoch bei den STH-Konzentrationen der Frauen in den Versuchsreihen b, c und d in der ersten Versuchshälfte vor dem Start

der Infusionen und während der Zeit des flush (Tabelle 3, 4 und 5).

7. Diskussion

Die vorliegende Arbeit stimmt mit den Ergebnissen von Irie und Mitarbeitern (80) überein, daß eine durch Nikotinsäure herbeigeführte Senkung der FFS einen STH-Plasmaanstieg mit einer Verzögerung von zwei Stunden bewirkt. Der Grund für diese Verspätung ist unbekannt. Möglicherweise werden durch Abbau eines intracellulären Speichers an Triglyzeriden die fehlenden freien Fettsäuren eine zeitlang ersetzt (20).

Die STH-Sekretion erfolgt trotz hyperglykämischer Blutzuckerwerte, die in den Versuchsreihen b und c durch Glukoseinfusion aufrechterhalten wurden. Diese Beobachtung deckt sich nicht mit den Ergebnissen anderer Untersucher (81), die meinen, daß die FFS und Glukose als Energiequelle gegeneinander austauschbar seien. Sie sahen nach Glukosegaben keinen STH-Plasmaanstieg, der sonst einer Senkung der FFS im Plasma folgte.

Es gibt jedoch einige andere Situationen, in denen Glukose den stimulierenden Effekt auf die STH-Sekretion aufhebt, wie beispielsweise die durch hypoglykämische Zustände (1 - 10), Fasten (1, 10, 17), körperliche Arbeit (6, 10, 15, 16) und durch einen schnellen Abfall der Blutzuckerkonzentration (8, 10) bewirkte STH-Sekretion.

In den Versuchsreihen b und c wurde von der 40. Minute an Glukose infundiert, um dem auf eine Nikotinsäureinfusion folgenden Blutzuckerabfall (87) entgegenzuwirken. Der späte STH-Plasmaanstieg kann daher nicht durch den sekundären Blutzuckerabfall bewirkt sein, da der Blutzucker in den Serien b und c hochgehalten wurde.

Es ist die Frage, ob der frühe STH-Plasmaanstieg durch die Nikotinsäureinfusion bzw. durch die Senkung der freien Fettsäuren bewirkt ist. Wahrscheinlich ist dies nicht der Fall, da zugleich eine Streßsituation bestand. Diese wurde durch den Start der Nikotinsäure mit ihren Nebenwirkungen (92, 98), sowie durch das Legen der Nadel (22, 108) zu Ver-

suchsbeginn hervorgerufen. Aus diesem Grund wurden vorwiegend Medizinstudenten für diese Versuche herangezogen, die mit derartigen Experimenten weitgehend vertraut waren. Außerdem trat der frühe STH-Anstieg nur unregelmäßig bei den Frauen auf, der zudem bei den Männern häufig nicht beobachtet wurde.

Weiterhin ist auch nicht auszuschließen, daß für die hohen STH-Ausschüttungen zu Beginn der Versuche in den Serien b und c die Hemmung der Lipolyse verantwortlich zu machen ist. Gegen diese Annahme spricht aber, daß die STH-Konzentrationsanstiege im Plasma in vielen Fällen einsetzen, bevor die FFS absinken und umgekehrt in einzelnen Fällen gar keine STH-Ausschüttung erfolgt, trotz Senkung der FFS (H., Ch.; R., B.; Q., H.-J.; Sch., W.-J. in Versuchsreihe c und W., A.; H., Ch.; St., F. in Versuchsreihe b). Bei den Versuchen, bei denen die Nikotinsäureinfusion über fünf Stunden ausgedehnt wurde (Serie c), traten gegen Ende des Versuches bei sechs von zehn Testpersonen Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen auf. Der späte Anstieg des STH ist jedoch nicht durch den Streß der Übelkeit bedingt, da keine individuelle Korrelation von Übelkeit und STH-Ausschüttung gefunden wurde. In einem Teil der Fälle erfolgt nämlich die STH-Sekretion vor dem Auftreten dieser Symptome und klingt schon wieder ab, ohne daß neue STH-Spitzen folgen (H., H.; L., P.; Q., H.-J; C., A.-R.; V., G.; B., G.), während sich bei dem anderen Teil der Versuchspersonen hohe Plasmawerte des STH finden, obgleich keines dieser Merkmale aufgetreten ist (R., D.; S., W.; W., J.; R., U.), wie ein Vergleich der Einzelkurven des STH mit dem Zeitpunkt des Erscheinens der beschriebenen Symptome zeigt Bild 3, Tabelle 1). Die beschriebenen Symptome sind auch nach Genuß eines Stoffes aus Früchten des Baumes „Blighia Sapida König" aus Westafrika zu sehen, die zu einer Krankheit (Jamaican vomiting sickness) führen, bei der die Unterdrückung der Oxydation der FFS eine wichtige Rolle spielt (109). Diese Mangelerscheinungen könnten daher der Länge der FFS-Senkung zugeschrieben werden. Eine direkte Wirkung durch die lange Nikotinsäureinfusion ist jedoch auch nicht auszuschließen.

Zwischen dem Anstieg der STH-Plasmawerte einerseits und dem Verbleiben der STH-Werte auf dieser Höhe andererseits besteht eine Beziehung zur Länge der Nikotinsäureinfusion und der Fortdauer des FFS-Abfalls, wie ein Vergleich der Versuchsreihen b und c ergibt: nach fortgesetzter Nikotinsäureinfusion über 5h (Versuchsreihe c) finden sich bei Männern und Frauen in der 2. Versuchshälfte sehr viel höhere STH-Plasmakonzentrationen als bei Gruppe b. Dort lief die Nikotinsäure nur während der ersten 60 Minuten. Je länger also der Abfall der FFS anhält, desto höher und anhaltender zeigten sich die STH-Plasmawerte.

Die Differenz der STH-Ausschüttung zwischen den Serien b und c läßt sich mit der längeren Senkung und dem fehlenden rebound der FFS (Serie c) erklären, während bei der kurzen Nikotinsäureinfusion (Serie b) der rebound der FFS zur „Erstickung" der STH-Ausschüttung führt.

In den STH-Ausgangswerten besteht ein Unterschied zwischen Männern und Frauen. Die signifikant höheren STH-Anfangswerte bei den weiblichen Versuchspersonen in den Serien b, c und d entsprechen den bekannten Morgennüchternwerten bei den Frauen und stimmen mit den Ergebnissen anderer Untersucher überein (34, 36).

Die vorliegenden Versuchsergebnisse weisen darauf hin, daß die späte Stimulierung der STH-Sekretion von der Senkung des FFS-Spiegels abhängig ist, da die Blutzucker-Werte annähernd auf gleicher Höhe gehalten wurden - gegen Ende des Versuches sogar anstiegen.

Wird nach vorangegangener Nikotinsäureinfusion die Lipolyse mit Heparin, Noradrenalin oder Lipofundin stimuliert, so erfolgt keine STH-Ausschüttung, die erhöhten FFS-Plasmawerte verhindern die STH-Sekretion (80, 83, 84, 110).

Die Unterdrückung der STH-Sekretion durch Erhöhung des FFS-Plasmaspiegels und die Stimulierung der STH-Sekretion durch Senkung der FFS im Plasma, sowie die lipolytische Wirkung des STH lassen auf einen negativen Rückkopplungsmechanismus zwischen der Plasmaspiegel der FFS und der STH-Sekretion schließen.

8. Zusammenfassung

Bei 23 gesunden Versuchspersonen wurde der Einfluß der Konzentration der Plasmawerte von freien Fettsäuren (FFS) auf die Sekretion von Wachstumshormon (STH) untersucht. Die FFS wurden mittels ein- und fünfstündiger Nikotinsäureinfusion bei gleichzeitiger Gabe von Glukose gesenkt. Elf Versuchspersonen erhielten physiologische Kochsalzlösung zur Kontrolle. Der Erniedrigung der FFS im Plasma folgte ein Anstieg der STH- Plasmawerte nach einer etwa zweistündigen Verzögerung.

Die maximalen Mittelwerte für das STH lagen nach der einstündigen Nikotinsäureinfusion bei 5.7 ng/ml für die männlichen und bei 12.3 ng /ml für die weiblichen Versuchspersonen. Nach der fünfstündigen Nikotinsäureinfusion fanden sich die Höchstwerte des STH bei 14 ng/ml für die Männer und bei 15.2 ng/ml für die Frauen trotz hyperglykämischer Blutzuckerwerte. Diese STH- Plasmawerte waren signifikant höher als während der Kochsalzinfusion.

Diese Ergebnisse weisen auf einen negativen Rückkopplungsmechanismus zwischen den Plasmawerten der FFS und der STH-Sekretion hin.

9. Tabellen

Tabelle 1: Klinische Daten der Versuchspersonen

Versuchsreihe	Nr.	Name	Geschlecht	Alter (Jahre)	Gew. (kg)	Länge (cm)	%-Idealgewicht	Nebenwirkungen
a. Nikotinsäureinfusion über eine Stunde	1	V., U.	weibl.	27	56	167	98	flush, Frequenzzunahme
	2	B., F.	männl.	27	71	179	101	starkes Schwitzen, Müdigkeit
	3	St.,A.	männl.	29	85	190	107	flush,Druckgefühl über der Brust
Mittelwerte				27.7			102	
b. Nikotinsäureinfusion über eine Stunde plus Glukose	1	St.,A.	männl.	29	85	190	107	flush, Müdigkeit
	2	A., W.	männl.	27	74	176	109	flush,Müdigkeit,kalter Schweiß nach 150' niedriger Blutdruck
	3	G., H.	männl.	22	69	185	92	flush,Magenschmerzen,Druckgefühl über der Brust
	4	M., R.	männl.	23	74	176	109	flush,Frequenzzunahme,Müdigkeit, Erschwerung der Atmung
	5	R., B.	männl.	22	82	191	102	flush
	6	St.,P.	männl.	28	74	180	104	flush, Kopfjucken, nach 150' niedriger Blutdruck
	7	E., D.	männl.	24	82	184	110	flush, Magenschmerzen, Hungergefühl
	8	H.,Ch.	weibl.	24	58	162	108	flush, Kribbeln in den Extremitäten, Müdigkeit
	9	R., U.	weibl.	24	56	160	106	flush, Druckgefühl im Magen, Hungergefühl
	10	K., J.	weibl.	25	55	164	100	flush, pelzige Zunge
Mittelwerte				24.8			104.7	

Versuchsreihe c	Nr.	Name	Geschlecht	Alter (Jahre)	Gew. (kg)	Länge (cm)	%-Idealgewicht	Nebenwirkungen
Nikotinsäureinfusion über fünf Stunden plus Glukose	1	Sch., W.-J.	männl.	26	80	178	115	flush
	2	H.,H.	männl.	24	79	187	103	flush,Magenschmerzen, Hunger, Druckgefühl über der Brust, erschwerte Atmung, Übelkeit, nach 210' niedriger Blutdruck
	3	R.,B.	männl.	23	82	191	102	flush, nach 270' starke Schmerzen an der Braunüleneinstichstelle
	4	L.,P.	männl.	28	83	192	102	flush, nach 270' Übelkeit und Erbrechen
	5	Q., H.-J.	männl.	36	63	172	97	flush, Magenschmerzen, nach 270' Übelkeit und zunehmendes Hitzegefühl
	6	C., A.-R.	weibl.	25	54	156	107	flush, Magenschmerzen, Hungergefühl, nach 30' Übelkeit
	7	R.,U.	weibl.	25	54	160	106	flush, Druckgefühl im Magen
	8	V.,G.	weibl.	26	64	171	106	flush, Magenschmerzen, Druckgefühl über der Brust, nach 270' heftiger Kopfschmerz und Übelkeit
	9	Sp.,P.	weibl.	19	61	173	99	flush, Druckgefühl im Magen und auf der Brust, nach 120 - 150' starkes Kältegefühl
	10	B.,G.	weibl.	25	44	157	86	flush, Druckgefühl im Magen, nach 240' Übelkeit und Erbrechen
Mittelwerte				25.7			101.8	

Versuchsreihe d	Nr.	Name	Geschlecht	Alter (Jahre)	Gew. (kg)	Länge (cm)	%-Idealgewicht	Nebenwirkungen
Kochsalzinfusion über fünf Stunden (Kontrollversuche)	1	M.,R.	männl.	24	74	176	109	Hungergefühl
	2	R.,B.	männl.	23	82	191	102	-
	3	Sch., J.	männl.	24	78	189	99	Müdigkeit
	4	E.,D.	männl.	24	82	184	110	-
	5	H.-W., J.	männl.	25	83	178	119	-
	6	Sch., H.	männl.	25	73	179	104	-
	7	V., U.	weibl.	28	56	167	98	Schläfrigkeit
	8	K.,J.	weibl.	25	55	164	100	Müdigkeit
	9	H.,Ch.	weibl.	25	58	162	108	-
	10	C., A.-R.	weibl.	25	54	156	107	-
	11	F.,L.	weibl.	28	57	166	101	-
Mittelwerte				25.1			105.2	

Tabelle 2: Serie a: Infusion von 1 g Nikotin-

M = Mittelwert, S = Standardabweichung

2.1. Mittelwerte der FFS- Konzentration in µeq/l

Minuten		- 20	0	10	20	30	40
Männer + Frauen n = 3	M	512	402	307	212	195	174
	S	198.701	305.783	216.294	73.539	51.162	72.351

2.2. Mittelwerte der Glyzerinkonzentration in mg/100ml

Männer + Frauen n = 3	M	0.86	0.76	0.79	0.67	0.64	0.60
	S	0.170	0.130	0.141	0.082	0.080	0.074

2.3. Mittelwerte der Blutzuckerkonzentration in

Männer + Frauen n = 3	M	90	92	95	103	106	111
	S	2.160	1.701	4.644	8.179	8.499	11.786

2.4. Mittelwerte der STH- Konzentration in ng/ml

1. V.,U.		4.9	2.8	4.7	3.9	2.8	1.9
2. B.,F.		0.5	0.6	0.7	0.8	1.2	2.2
3. St.,A.		0.5	0.5	0.5	0.5	0.0	0.5
Männer + Frauen	M	2.0	1.3	2.0	1.7	1.3	1.5
	S	2.074	1.061	1.935	1.537	1.147	0.741

säure über eine Stunde (Vorversuche)

50	60	90	120	150	180	240
212	125	147	276		179	1815
61.059	21.602	54.705	59.500		123.159	625.61

0.61	0.62	0.62	0.54		0.53	1.08
0.041	0.014	0.020	0.024		0.119	0.599

mg/100 ml

109	103	97	98		91	88
9.673	9.741	4.923	0.500		5.753	3.401

2.3	1.0	4.2		15.4	3.4	3.1
1.7	1.4	1.0	0.9		20.0	13.0
0.5	0.5	0.7	4.3		7.8	0.6
1.5	1.0	2.0	2.6		10.4	5.7
0.748	0.368	1.584	1.700		7.022	5.354

Tabelle 3: Serie b: Infusion von 1g Nikotinsäure über eine

M = Mittelwert, S = Standardabweichung, p =

Frauen (Berechnung der Signifikanz nach der

3.1. Mittelwerte der FFS- Konzentration in µeq/l

Minuten		- 20	0	10	20	30	40	50
Männer n = 7	M	460	529	430	368	270	300	204
	S	143.155	152.864	175.616	153.026	62.441	159.807	55.892
Frauen n = 3	M	495	495	363	330	242	225	282
	S	148.869	77.592	81.030	15.162	61.153	40.536	41.500
Männer + Frauen	M	471	519	410	356	261	278	221
	S	145.734	135.657	156.503	129.470	63.337	139.877	67.990
	p	-	-	-	-	-	-	-

3.2. Mittelwerte der Glyzerinkonzentration in mg/100 ml

Männer n = 7	M	1.20	1.10	1.01	0.87	0.86	0.95	0.85
	S	0.479	0.418	0.371	0.252	0.374	0.364	0.238
Frauen n = 3	M	1.18	0.92	0,85	0.81	0.79	0.71	0.72
	S	0.164	0.170	0.109	0.122	0.148	0.054	0.070
Männer + Frauen	M	1.20	1.05	0.96	0.85	0.83	0.88	0.81
	S	0.410	0.370	0.326	0.224	0.317	0.325	0.212
	p	-	-	-	-	-	-	-

Stunde plus Glukose

Signifikanz der Mittelwertdifferenz zwischen Männern und t - Verteilung

	60	90	120	150	180	210	240	270	300
	228	179	192		362		1038		515
	144.350	73.293	106.103		262.718		414.44		104.981
	234	219	291		360		718		318
	39.856	61.300	156.976		235.350		205.942		10.100
	230	191	222		361		931		436
	122.759	72.262	131.701		254.818		389.069		126.359
	-	-	-		-		-		-

	0.81	0.79	0.88		1.33		1.42		1.06
	0.242	0.202	0.353		0.886		0.420		0.372
	0.70	0.69	0.59		1.11		1.26		0.91
	0.077	0.134	0.054		0.497		o.083		0
	0.78	0.76	0.80		1.26		1.37		1.01
	0.214	0.188	0.325		0.796		0.362		0.314
	-	-	-		-		-		-

3.3. Mittelwerte der Blutzuckerkonzentration in mg/100ml

Minuten		- 20	0	10	20	30	40	50
Männer n = 7	M	85	85	87	93	90	91	99
	S	7.766	5.370	7.333	8.705	12.604	12.144	13.825
Frauen n = 3	M	84	88	88	95	99	99	98
	S	7.141	8.182	7.412	4.797	3.875	4.320	3.699
Männer +Frauen	M	84	86	88	94	93	94	99
	S	7.590	6.503	7.363	7.756	11.322	11.011	11.756
	p	-	-	-	-	-	-	-

3.4. Mittelwerte der STH- Konzentration in ng/ml

Männer n = 7	M	0.7	0.6	3.3	4.3	5.9	5.4	5.9
	S	0.433	0.377	6.643	8.183	8.505	7.033	6.862
Frauen n = 3	M	4.8	5.7	4.7	8.1	11.4	10.6	10.0
	S	6.184	7.455	5.568	6.290	7.746	7.900	6.851
Männer + Frauen	M	1.9	2.1	3.8	5.4	7.8	6.9	7.1
	S	3.892	4.718	6.372	7.857	8.652	7.683	7.121
	p	<0.05	<0.05	-	-	-	-	-

	60	90	120	150	180	210	240	270	300
	99	96	92		99		106		129
	13.261	9.057	6.708		15.659		18.531		8.455
	97	95	96		109		141		147
	1.008	5.656	2.889		18.265		9.274		3.500
	98	95	93		102		116		135
	11.152	8.188	6.083		17.095		22.970		10.946
	-	-	-		-		<0.01		<0.025

	4.1	1.5	0.8	3.5	5.7	3.1	3.7	4.6	5.3
	5.507	1.178	0.550	-	4.390	-	4.110	-	6.126
	5.4	1.5	3.6	-	12.3	-	4.3	-	5.7
	3.467	0.818	2.098	-	6.397	-	0.911	-	2.550
	4.5	1.5	1.7	-	7.7	-	3.9	-	5.4
	5.018	1.083	1.763	-	5.891	-	3.486	-	5.218
	-	-	<0.005		<0.05		-		-

Tabelle 4: Serie c: Infusion von Nikotinsäure über fünf

M = Mittelwert, S = Standardabweichung, p = Frauen (Berechnung der Signifikanz nach der

4.1. Mittelwerte der FFS- Konzentration in µeq/l

Minuten		- 20	0	10	20	30	40	50
Männer n = 5	M	519	524	511	421	379	355	312
	S	76.004	86.674	94.414	86.302	99.742	107.136	77.956
Frauen n = 5	M	717	728	611	455	345	298	289
	S	344.490	282.721	222.760	153.110	147.415	131.260	118.036
Männer + Frauen	M	629	640	567	440	360	323	299
	S	279.690	240.875	184.328	128.921	129.718	124.475	102.771
	p	-	-	-	-	-	-	-

4.2. Mittelwerte der Glyzerin- Konzentration in mg/100 ml

Männer n = 5	M	1.29	1.19	1.18	1.14	1.06	1.09	1.10
	S	0.309	0.232	0.289	0.327	0.260	0.264	0.234
Frauen n = 5	M	1.53	1.44	1.26	1.10	1.08	1.05	1.04
	S	0.248	0.167	0.144	0.151	0.176	0.170	0.187
Männer + Frauen	M	1.39	1.32	1.22	1.12	1.07	1.07	1.07
	S	0.308	0.240	0.232	0.256	0.222	0.224	0.214
	p	-	-	-	-	-	-	-

Stunden plus Glukose

Signifikanz der Mittelwertdifferenz zwischen Männern und t- Verteilung)

	60	90	120	150	180	210	240	270	300
	333	288	280	280	289	346	289	279	246
	89.225	55.508	73.203	66.189	90.924	56.060	100.499	71.234	
	240	253	220	219	194	189	208	194	146
	111.079	103.923	73.920	74.402	26.798	27.809	66.092	61.415	8.999
	282	271	247	246	236	248	244	236	193
	111.942	85.078	79.291	77.041	79.368	86.277	92.422	78.941	81.644
	-	-	-	-	< 0.05	<0.0005	-	-	

	1.09	1.06	1.04		1.02		1.01	1.04	0.88
	0.281	0.204	0.216		0.242		0.244	0.281	0.194
	1.04	1.10	1.03	0.93	0.99	0.87	0.97	0.91	0.88
	0.173	0.141	0.189	0.234	0.181	0.238	0.170	0.204	0.232
	1.07	1.08	1.04		1.01		0.99	0.98	0.88
	0.234	0.181	0.203		0.217		0.214	0.260	0.219
	-	-	-		-		-	-	-

4.3. Mittelwerte der Blutzuckerkonzentratio in mg/100 ml

Minuten		- 20	0	10	20	30	40	50
Männer n = 5	M	87	88	91	98	105	108	109
	S	12.828	10.833	9.769	10.229	14.161	15.671	16.788
Frauen n = 5	M	92	91	95	99	102	101	103
	S	9.112	9.765	9.325	12.457	12.165	11.182	9.436
Männer + Frauen	M	89	90	93	99	104	105	107
	S	11.382	10.395	9.778	11.402	13.298	14.007	13.711
	p	-	-	-	-	-	-	-

4.4. Mittelwerte der STH- Konzentration in ng/ml

Männer n = 5	M	0.8	0.8	0.8	0.9	1.6	2.0	2.0
	S	0.080	0.000	0.000	0.174	1.046	2.148	2.122
Frauen n = 5	M	2.9	6.0	10.4	15.1	17.0	14.6	13.6
	S	2.264	3.931	7.268	9.265	9.634	8.155	9.238
Männer + Frauen	M	1.8	3.4	5.6	8.0	9.3	8.3	7.8
	S	1.932	3.799	7.045	9.646	10.307	8.674	8.883
	p	<0.05	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005	<0.005	<0.0125

	60	90	120	150	180	210	240	270	300
	111	107	99	96	103	111	113	114	121
	13.922	17.232	14.184	14.400	12.705	13.808	15.460	12.531	21.500
	105	102	102	101	111	121	124	121	124
	9.143	11.429	9.046	8.318	10.423	13.455	15.107	19.472	17.048
	108	105	100	98	107	116	119	117	123
	12.205	14.786	11.967	12.043	12.166	14.467	16.384	16.383	19.033
	-	-	-	-	-	-	-	-	-

	1.2	0.9	0.8	2.3	5.1	4.8	13.5	14.1	9.5
	0.625	0.117	0.000	2.920	5.722	3.436	9.359	9.310	8.650
	11.1	2.4	2.5	7.5	12.7	15.2	15.1	9.7	12.1
	8.672	1.504	2.823	8.232	10.412	12.670	12.838	11.295	10.055
	6.1	1.5	1.7	4.9	8.9	10.6	14.3	12.1	10.5
	7.911	1.244	2.170	6.709	9.208	10.991	11.261	10.476	8.174
	<0.025	<0.05	-	-	-	-	-	-	-

Tabelle 5: Serie d: Infusion von physiologischem

M = Mittelwert, S = Standardabweichung, p =
Frauen (Berechnung der Signifikanz nach der

5.1. Mittelwerte der FFS- Konzentration in µeq/l

Minuten		- 20	0	10	20	30	40	50	
Männer n = 6	M	540	500		479		415		
	S	113.115	154.639		134.275		136.846		
Frauen n = 5	M	500	535		510		594		
	S	157.154	180.894		191.372		179.071		
Männer + Frauen	M	524	512		489		482		
	S	133.969	164.688		156.344		176.793		
	p	-	-		-		-		

5.2. Mittelwerte der Glyzerin- Konzentration in mg/100 ml

Männer n = 6	M	1.36	1.17		1.18		1.15		
	S	0.248	0.262		0.308		0.248		
Frauen n = 5	M	1.29	1.11		1.10		1.19		
	S	0.122	0.130		0.209		0.094		
Männer + Frauen	M	1.33	1.14		1.15		1.16		
	S	0.203	0.221		0.274		0.203		
	p	-	-		-		-		

	60	90	120	150	180	210	240	270	300
	470	466	480	484	489	514	566	611	679
	97.881	127.492	115.711	122.980	139.668	114.863	91.299	85.984	102.373
	620	611	652	658	658	604	610	629	673
	155.380	153.497	155.553	127.323	89.043	112.094	106.057	132.254	89.209
	530	524	549	553	557	550	583	618	676
	144.221	155.675	157.606	151.149	147.344	121.978	99.826	107.252	96.792
	<0.05	-	<0.05	<0.05	<0.05	-	-	-	-

	1.22	1.31	1.32	1.30	1.31	1.37	1.28	1.23	1.51
	0.286	0.303	0.223	0.254	0.260	0.270	0.266	0.275	0.344
	1.21	1.23	1.21	1.28	1.25	1.30	1.23	1.30	1.37
	0.164	0.100	0.178	0.089	0.137	0.089	0.122	0.176	0.167
	1.21	1.27	1.27	1.29	1.28	1.34	1.26	1.26	1.45
	0.240	0.238	0.212	0.204	0.217	0.220	0.216	0.237	0.289
	-	-	-	-	-	-	-	-	-

5.3. Mittelwerte der Blutzuckerkonzentration in mg/100ml

Minuten		- 20	0	10	20	30	40	50
Männer n = 6	M	86	86		86		81	
	S	11.616	5.859		5.773		5.801	
Frauen n = 5	M	84	84		84		83	
	S	7.974	7.761		8.831		6.740	
Männer + Frauen	M	85	85		85		82	
	S	10.190	6.896		7.367		6.316	
	p	-	-		-		-	

5.4. Mittelwerte der STH- Konzentration in ng/ml

Männer n = 6	M	0.8	0.3		0.8		1.0	
	S	0.056	0.056		0.056		0.443	
Frauen n = 5	M	10.8	7.2		5.5		4.7	
	S	6.751	6.824		5.600		4.369	
Männer + Frauen	M	5.4	3.3		2.7		2.5	
	S	6.745	5.313		4.205		3.323	
	p	<0.0025	<0.025		<0.05		<0.05	

	60	90	120	150	180	210	240	270	300
	83	91	87	88	90	89	90	88	87
	6.898	9.219	6.658	10.978	8.544	9.160	8.753	10.030	4.923
	86	87	88	88	89	88	82	88	82
	8.795	10.703	7.456	6.041	9.736	9.093	8.034	12.579	4.322
	84	89	87	88	89	88	87	88	85
	7.989	10.140	7.060	9.321	9.109	9.064	9.443	11.127	5.146
	-	-	-	-	-	-	-	-	-

	1.7	1.9	1.4	1.9	2.7	1.9	1.0	1.3	1.3
	2.136	1.980	0.879	1.550	2.746	1.409	0.255	0.539	0.996
	3.4	1.5	1.0	0.9	3.3	6.4	4.0	2.9	4.3
	2.007	0.692	0.206	0.182	4.875	3.389	4.291	1.452	3.630
	2.5	1.7	1.2	1.5	3.0	3.7	2.4	1.9	2.6
	2.239	1.548	0.693	1.309	3.871	5.834	3.264	1.286	2.929
	-	-	-	-	-	-	-	<0.025	-

Tabelle 6: Signifikanz p der Mittelwertdifferenz zwischen den Serien bei Vergleich der Männer- bzw. Frauenwerte untereinander

Minuten	Serie b und d		Serie c und d		Serie b und c	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
- 20	-	-	<0.1	<0.025	-	-
0	<0.1	-	-	-	-	<0.1
10					-	-
20	-	-	<0.1	-	-	-
30					-	-
40	<0.1	-	-	<0.05	-	-
50					-	-
60	-	-	-	<0.05	-	-
90	-	-	-	-	-	-
120	<0.1	<0.0125	<0.1	-	-	-
150			-	-		
180	<0.1	<0.05	-		-	-
210			<0.05	-		
240	<0.1	-	<0.005	<0.05	<0.025	<0.1
270			<0.005	-		
300	<0.1	-	<0.025	-	-	-

10. Literaturverzeichnis

1. Roth, J., S. M. Glick, R. S. Yalow and S. A. Berson: Hypoglycemia: A potent stimulus to secretion of Growth Hormone.
Science 140, 987 - 88 (1963).

2. Glick, S., M., J. Roth, R. S. Yalow and S. A. Berson: Hypoglycemia: Potent stimulus to Growth Hormone Secretion (Abstract).
J. Clin. Invest. 42, 935 (1963).

3. Glick, S., M., J. Roth, R. S. Yalow and S. A. Berson: Immunoassay of human growth hormone in plasma.
Nature (Lond.) 199, 784 - 787 (1963).

4. Zahnd, G. R. and A. Luycks: Regulation of growth hormone secretion during falling blood glucose in various states of decreased glucose tolerance. (Abstract)
Diabetologica 2, 227 - 228 (1966)

5. Frantz, A., G. and M. T. Rabkin: Human Growth Hormone. Clinical measurement response to hypoglycemia and suppression by corticosteroids.
New. Eng. J. Med. 271, 1375 - 1381 (1964).

6. Hunter, W. M. and F. C. Greenwood: Studies on the secretion of human-pituitary-growth hormone.
Brit. Med. J. I, 804 - 807 (1964).

7. Roth, J., S. M. Glick, R. S. Yalow, S. A. Berson: The influence of blood glucose on the plasma concentrations of growth hormone.
Diabetes 13, 355 - 361 (1964).

8. Luft, R., E. Cerasi, L. L. Madison, U. S. von Euler, L. Della Casa and A. Roovete: Effect of a small decrease

in blood-glucose on plasma-growth-hormone and urinary excretion of catecholamines in man.

Lancet II, 254 - 256 (1966).

9. Krulich, L. and S. M. McCann: Effect of alterations in blood sugar in pituitary growth hormone content in the rat.

Endocrinology 78, 759 - 764 (1966).

10. Roth, J., S. M. Glick, R. S. Yalow, S. A. Berson: Secretion of human growth hormone: physiologic and experimental modification.

Metabolism 12, 577 - 579 (1963).

11. Hu nter, W. M., B. F. Clarke and L. J. P. Duncan: Plasma growth hormone after an overnight fast and following glucose loading in healthy and diabetic subjects.

Metabolism 15, 596 - 607 (1966).

12. Cornblath, M., J. M. Rosenthal, S. H. Reisner, S. H. Wybregt and R. K. Crane: Hereditary Fructose Intolerance.

New Eng. J. Med. 269, 1271 - 1278 (1963).

13. Cornblath, M., M. L. Parker, S. H. Reisner, A. E. Forbes and W. H. Daughaday: Secretion and metabolism of growth hormone in premature and full-term infants.

J. Clin. Endocr. 25, 209 - 218 (1965).

14. Weil, R.: Pituitary growth hormone and intermediary metabolism. The hormonal effect on the metabolism of fat and carbohydrate.

Acta Endocr. (Kbh.) Suppl. 98, 5 - 92 (1965).

15. Hunter, W. M., C. C. Fonseka and R. Passmore: The role of growth hormone in the mobilisation of fuel for muscular exercise.

Quart. J. Exp. Physiol. 50, 406 - 416 (1965).

16. Hunter, W. M., C. C. Fonseka and L. Passmore: Growth hormone: important role in muscular exercise in adults.
Science 150, 1051 - 1053 (1965).

17. Marks, V., N. Howorth and F. C. Greenwood: Plasma growth-hormone levels in chronic starvation in man.
Nature (Lond.) 208, 686 - 687 (1965).

18. van Riet, H. G., W. Schopmann and F. Schwarz: Growth hormone. Serum growth hormone levels and protein metabolism in obese patients treated with periods of total starvation.
Acta Endocrinologica Supp. 100, 122 -(1965).

19. Beck, P., J. H. T. Konmans, C. A. Winterling, M. F. Stein, W. H. Daughaday and D. M. Kipnis: Hormonal and metabolic changes during total starvation in obese subjects. (Abstract)
J. Lab. Clin. Med. 62, 857 - 858 (1963)

20. Glick, S. M., J. Roth, R. S. Yalow and S. A. Berson: The regulation of growth hormone secretion.
Recent Progr. Hormone Res. 21, 241 - 283 (1965).

21. Greenwood, F. C. and J. Landon: Growth hormone secretion in response to stress in man.
Nature (Lond.) 210, 540 - 541 (1966).

22. Greenwood, F. C. and J. Landon: Assessment of hypothalamic pituitary function in endocrine disease.
J. Clin. Path. 19, 284 - 292 (1966).

23. Frohman, L. A., E. S. Horton, H. E. Lebovitz: Growth hormone releasing action of a pseudomonas endotoxin (Piromen).
Metabolism 16, 57 - 67 (1967).

24. Meyer, V., E. Knobil: Growth hormone secretion in the unanesthetized rhesus monkey in response to noxious stimuli.

Endocrinology 80, 163 - 171 (1967).

25. Schalch, D. S.: The influence of physical stress and exercise on growth hormone and insulin secretion in man.

J. Lab. Clin. Med. 69, 256 - 269 (1967).

26. Merimee, T. F., D. A. Lillicrap and D. Rabinowitz: Effect of arginine on serum levels of human growth hormone.

Lancet II, 668 - 670 (1965).

27. Knopf, R. F., J. W. Conn, S. S. Fajans, J. C. Floyd, E. M. Guntsche, J. A. Rull: Plasma growth hormone response to intravenous administration of amino acids.

J. Clin. Endocrinology 25, 1140 - 1144 (1965).

28. Floyd, J. C. Jr., St. S. Fajans, J. W. Conn, R. F. Knopf and J. Rull: Stimulation of insulin secretion by amino acids.

J. Clin. Invest. 45, 1487 - 1502 (1966).

29. Machlin, L. J., Y. Takahaski, M. Horino, F. Hertelendy, R. S. Gordon and D. M. Kipnis: Regulation of growth hormone secretion in non-primate species.

Growth-Hormone (A. Pecile and E. E. Müller). Proceedings of the first international symposium Milan, Italy, 292 - 305 (1967).

30. Meyer, V. and E. Knobil: Stimulation of growth hormone secretion by vasopressin in the rhesus monkey.

Endocrinology 79, 1016 - 1018 (1966).

31. Del Vecchio, A., E. Genovese and L. Martini: Hypothalamus and somatotrophic hormone release.

Proc. Soc. Exper. Biol. u. Med. 98, 641 - 644 (1958).

32. Quabbe, H.-J.: Plasma growth hormone response to vasopressin: comparison with saline infusion in normal subjects and with insulin-induced hypoglycaemia in patients with intra- and suprasellar tumors.
Acta Endocr. 63, 359 - 377 (1970).

33. Unger, R. M., A. M. Eisentraut, L. L. Madison and M. D. Siperstein: Fasting levels of growth hormone in men and women.
Nature 205, 804 - 805 (1965).

34. Quabbe, H.-J., E. Schilling, H. Helge: Pattern of growth hormone secretion during a 24-hour fast in normal adults.
J. Clin. Endocr. 26, 1173 - 1177 (1966).

35. Merimee, T. J., J. A. Burgess and D. Rabinowitz: Sex-determined variation in serum insulin and growth hormone response to amino acid stimulation.
J. Clin. Endocr. 26, 791 - 793 (1966).

36. Frantz, A. G. and M. T. Rabkin: Effects of estrogen and sex difference on secretion of human growth hormone.
J. Clin. Endocrinology 25, 1470 - 1480 (1965).

37. Frantz, A. G. and M. T. Rabkin: Estrogen stimulation of growth hormone release. (Abstract)
J. Clin. Invest. 44, 1048 - 1049 (1965).

38. Hartog, M., M. A. Gaafar and R. Fraser: Effect of corticosteroids on serum growth hormone.
Lancet II, 376 - 378 (1964).

39. Hunter, W. M., J. A. R. Friend and J. A. Strong: The diurnal pattern of plasma growth hormone concentrations

in adults.

J. Endocrinology 34, 139 - 146 (1966).

40. Hunter, W. M., W. M. Rigal: The diurnal pattern of plasma growth hormone concentration in children and adolescents.

J. Endolrinology 34, 147 - 153 (1966).

41. Jansz, A., H. Doorenbos, and W. D. Reitsma: Effect of food intake on growth hormone level.

Lancet I, 250 - 251 (1963).

42. Reichlin, S.: Neuroendocrinology.

New Engl. J. Med. 269, 1182 - 1191 (1963).

43. Reichlin, S.: Growth and the hypothalamus.

Endocrinology 67, 760 - 773 (1960).

44. Reichlin, S.: Growth hormone content of pituitaries from rats with hypothalamic lesions.

Endocrinology 69, 225 - 230 (1961).

45. Abrams, R. L., M. L. Parker, S. Blanco, S. Reichlin, W. H. Daughaday: Hypothalamic regulation of growth hormone secretion.

Endocrinology 78, 605 - 613 (1966).

46. Abrams, R. L., M. Parker, S. Blanco, S. Reichlin and W. H. Daughaday: Hypothalamic regulation of growth hormone secretion. (Abstract)

J. Clin. Invest. 43, 1242 (1964).

47. Ishida, Y., A. Kuroshima, C. Y. Bowers and A. V. Schally: In vivo depletion of pituitary growth hormone by hypothalamic extracts.

Endocrinology 77, 759 - 762 (1965).

48. Machlin, L. J., M. Horino, D. M. Kipnis, S. L. Phillips and R. S. Gordon: Stimulation of growth hormone secretion by median eminence extracts in the sheep.
Endocrinology 80, 205 - 207 (1967).

49. Garcia, J. F. and I. J. Geschwind: Increase in plasma growth hormone level in the monkey following the administration of sheep hypothalamic extracts.
Nature (Lond.) 211, 372 - 374 (1966).

50. Pecile, A., E. Müller, G. Falconi and L. Martini: Growth hormone-releasing activity of hypothalamic extracts at different ages .
Endocrinology 77, 241 - 246 (1965).

51. Krulich, L., A. P. S. Dhariwal, S. M. McCann: Growth hormone-releasing activity of crude ovine hypothalamic extracts.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 120, 180 - 184 (1965).

52. Gemzell, C. A. and F. Heijkenskjöld: Growth hormone content in human pituitaries.
Endocrinology 59, 681 - 687 (1956).

53. Glick, S. M., J. Roth and E. T. Lonergan: Survival of endogenous human growth hormone in plasma.
J. Clin. Endocr. 24, 501 - 505 (1964).

54. Gemzell, C. A., F. Heijkenskjöld and L. Ström: Rate of disappear of growth hormone from the plasma of rats after a single intravenous injection.
Acta Endocr. (Kbh.) 19, 181 - 184 (1955).

55. Parker, M. L., R. D. Utiger and W. M. Daughaday: Studies on human growth hormone: II. The physiological disposition and metabolic fate of human growth hormone in man.

J. Clin. Invest. 41, 262 - 268 (1962).

56. Berson, S. A., R. S. Yalow, S. M. Glick and J. Roth: Immunoassay of protein and peptide hormones.

Metabolism 13, 1135 - 1153 (1964).

57. Hunter, W. M. and F. C. Greenwood: A radio-immunoelectrophoretic assay for human growth hormone.

Biochem. J. 91, 43 - 56 (1964).

58. Utiger, R. D., D. L. Parker and W. H. Daughaday: Studies on human growth hormone. I. A radioimmunoassay for human growth hormone.

J. Clin. Invest. 41, 254 - 261 (1962).

59. Quabbe, H.-J.: Radioimmunologische Bestimmung von Wachstumshormon im Plasma des Menschen.

Z. klin. Chemie u. klin. Biochemie 7. Jg. 259 - 268 (1969).

60. Quabbe H.-J.: Radioimmunologische Bestimmung von Proteohormonen.

Das medizinische Laboratorium 20, 143 - 150 (1966).

61. Li, C. H., W.-K. Lin and J. S. Dixon: Human pituitary growth hormone XII. The amino acid sequence of the hormone.

J. Amer. Chem. Soc. 88, 2050 - 2051 (1966).

62. Niall, H. D.: Revised primary structure for human growth hormone.

Nature New Biology 230, 90 - 91 (1971).

63. Raben, M. S.: Growth hormone. 1. Physiologic aspects.

New Engl. J. Med. 266, 31 - 35 (1962).

64. Raben, M. S.: Growth hormone (concluded). 2. Clinical use of human growth hormone.

New Engl. J. Med. 266, 82-86 (1962).

65. Roth, J.: Acromegaly and other disorders of growth hormone secretion.

Ann. intrrn. Med. 66, 760 - 788 (1967).

66. Levine, R., R. Luft: The relation between the growth and diabetogenis effect of the so-called growth hormone of the anterior pitnitary.

Diabetes 13, 651 - 655 (1964).

67. Luft, R., D. Ikkos, C.- A. Gemzell, H. Olivecrona: The effect of human growth hormone in hypophysectomized human diabetic subjects.

Acta Endorr. 32, 330 - 340 (1959).

68. Raben, M. S. and C. H. Hollenberg: Effect of growth hormone on plasma fatty acids.

J. Clin. Invest. 38, 484 - 488 (1959).

69. Raben, M. S. and C. H. Hollenberg: Effect of growth hormone on plasma fatty acids. (Abstract)

J. Clin. Invest. 37, 922 - 923 (1958).

70. Knobil, E.: Direct evidence for fatty acid mobilisation in response to growth hormone administration in rat.

Proc. Soc. exp. Biol. Med. 101, 288 -289 (1959).

71. Fain, J. N., V. P. Kovacev and R. O. Scow: Effect of growth hormone and dexamethasone on lipolysis and metabolism in isolated fat cells of the rat.

J. Biol. chem. 240, 3522 - 3529 (1965).

72. Ikkos, D., R. Luft, C.- A. Gemzell and S. Alm quist: Effect of human growth hormone on glucose tolerance and some intermediary metabolites in man.

Acta Endocr. 39, 547 - 566 (1962).

73. Rabinowitz, D., A. Klassen and K. L. Zierler: Effect of human growth hormone on muscle and adipotissue metabolism in the forearm of man.

J. Clin. Invest. 44, 51 - 61 (1965).

74. van der Laan, W. P. and D. P. Simpson: Restoration by growth hormone of normal responses to fasting in a pituitary dwarf. (Abstract)

J. Clin. Invest. 39, 1037 (1960)

75. Hennemann, D. H. and P. H. Hennemann: Effect of human growth hormone on levels of blood and urinary carbohydrate and fat metabolites in man.

J. Clin. Invest. 39, 1239 - 1245 (1960).

76. Cahill, G. F. jr., M. G. Herrera, A. P. Morgan, J. S. Soeldner, J. Steinke, P. L. Levy, G. A. Reichard jr. and D. M. Kipnis: Hormone-fuel interrelationships during fasting.

J. Clin. Invest. 45, 1751 - 1769 (1966).

77. Cahill, G. F., O.E. Owen and A. P. Morgan: An consumption of fuels during prolonged starvation.

Advances in Enzyme Regulation 6, 143 - 150 (1968).

78. Merimee, Th. J., Ph. Felig, E. B. Marliss, S. E. Fineberg and G. F. Cahill jr.: Glucose and lipid homeostasis in the absence of human growth hormone.

J. Clin. Invest. 50, 574 - 582 (1971).

79. Felig, Ph., E. B. Marliss and G. F. Cahill jr.: Metabolic response to human growth hormone during prolonged starvation.

J. Clin. Invest. 50, 411 - 421 (1971).

80. Irie, M., M. Sakuma, T. Tsushima, K. Shizume and K. Nakao: Effect of nicotinic acid administration

on plasma growth hormone concentrations.

Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 126, 708 - 711 (1967).

81. Tsushima, T., F. Matsuzaki and M. Irie: Effect of heparin administration on plasma growth hormone concentrations.

Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 133, 1084 - 1087 (1970).

82. Irie, M., T. Tsushima and M. Sakuma: Effect of nicotinic acid administration on plasma HGH, FFA and glucose in obese subjects and in hypopituitary patients.

Metabolism 19, 972 - 979 (1970).

83. Blackard, W. G., C. T. Boylen, T. C. Hinson and N. C. Nelson: Effect of lipid and ketone infusions on insulin-induced growth hormone elevations in rhesus monkeys.

Endocrinology 85, 1180 - 1185 (1969).

84. Blackard, W. G., E. W. Hull and A. Lopez-S.: Effect of lipids on growth hormone secretions in humans.

J. Clin. Invest. 50, 1439 - 1443 (1971).

85. Blackard, W. G. and S. A. Heidingsfelder: Effect of adrenergic receptor blockade on nicotinic acid-induced plasma FFA rebound.

Metab. (Clin. Exp.) 18, 226 - 233 (1969).

86. Miettinen, T. A., M.- R. Taskinen, R. Pelkonen and E. A. Nikkilä: Glucose tolerance and plasma insulin in man during acute and chronic administration of of nicotinic acid.

Acta med. Scand. 186, 247 - 253 (1969).

87. Pinter, E. J. and C. J. Pattee: Biphasic nature of blood glucose and free fatty acid changes following intravenous nicotinic acid in man.

J. Clin. Endocr. 27, 440 - 443 (1967).

88. Carlson, C. A. and L. Orö: The effect of nicotinic acid on the plasma free fatty acid. Demonstration of a metabolic type of sympathicolysis.

Acta med. Scand. 172, 641 - 645 (1962).

89. Gordon, R. S. jr. and A. Cherkes: Unesterified fatty acid in human blood plasma.

J. Clin. Invest. 35, 206 - 212 (1956).

90. Dole, V. P., E. L. Bierman and T. N. Roberts: Plasma NEFA as an index of carbohydrate utilization. (Abstract)

J. Clin. Invest. 36, 884 (1957).

91. White, E. J. and F. L. Engel: A lipolytic action of epinephrine and norepinephrine on rat adipose tissue in vitro.

Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 99, 375 - 378 (1958).

92. Havel, R. J., L. A. Carlson, L.- G. Ekelund and A. Holmgren: Studies on the relation between mobilization of free fatty acids and energy metabolism in man: effects of norepinephrine and nicotinic acid.

Metab. 13, 1402 - 1412 (1964).

93. Steinberg, D.: The fate of plasma free fatty acids and their effects on tissue metabolism.

Metabolism 13 (Suppl.) 1264 - 1272 (1964).

94. Maickel, R., H. Sussman, K. Yamada and B Brodie: Control of adipose tissue lipase activity by the sympathe nervous system.

Life Sci. 2, 210 - 214 (1963).

95. Goodman, H. M. and E. Knobil: Some endocrine factors in regulation of fatty acid mobilization during fastings.

Amer. J. Physiol. 201. 1 - 3 (1961).

96. Carlson, L. A., R. J. Havel, L.- G. Ekelund and A. Holmgren: Effect of nicotinic acid on the turnover

rate and oxidation of the FFA of plasma in man during exercise.

Metab. 12, 837 - 845 (1963).

97. Carlson, L. A.: Studies on the effect of nicotinic acid on catecholamine stimulated lipolysis in adipose tissue in vitro.

Acta med. Scand. 173, 719 - 722 (1963).

98. Gurian, H. and D. Adlersberg: The effect of large doses of nicotinic acid on circulating lipids and carbohydrate tolerance.

Amer. J. Med. Sci. 237, 12 - 22 (1959).

99. Schmidt, F. H.: Enzymatische Methoden zur Bestimmung von Blut- und Harnzucker unter Berücksichtigung von Vergleichsuntersuchungen mit klassischen Methoden.

Internist 4, 554 - 559 (1963).

100. Eggstein, M. und F. H. Kreutz: Eine neue Bestimmung der Neutralfette im Blutserum und Gewebe.

Klin. Wschr. 44, 262 - 267 (1966).

101. Eggstein, M.: Eine neue Bestimmung der Neutralfette im Blutserum und Gewebe. II. Mitteilung: Zuverlässigder Methode, andere Neutralfettbestimmungen, Normalwerte für Triglyceride und Glyzerin im menschlichen Blut.

Klin. Wschr. 44, 267 - 273 (1966).

102. Schmidt, F. H. und K. von Dahl: Zur Methode der enzymatischen Neutralfett- Bestimmung in biologischem Material.

Z. Klin. Chem. 6, 156 - 159 (1968).

103. Dole, V. P. and H. Meinertz: Microdetermination of long- chain fatty acids in plasma and tissues.

J. Biol. chem. 235, 2595 - 2599 (1960).

104. Morgan, C. A., R. L. Sorensen and A. Lazarow: Further studies of an inhibition of the two antibody immunoassay system.

Diabetes 13, 579 - 584 (1964).

105. Quabbe, H.- J.: aus: Labelled proteins in tracer studies.

L. Donato, G. Milhaud and J. Sirchis, Eds., Brüssel, 422 - 424 (1966).

106. Grant, D. B.: Observations on the precipitation reaction in a double- antibody immunoassay for insulin.

Acta Endocr. (Kbh.) 59, 139 - 149 (1968).

107. Hales, C. N. and P. C. Randle: Immunoassay of insulin with insulin- antibody precipitation.

Biochem. J. 88, 137 - 146 (1963).

108. Helge, H., B. Weber, H.- J. Quabbe: Growth hormone release and venepuncture.

Lancet I, 204 (1969).

109. von Holt, C., M. von Holt and H. Böhm: Metabolic effects of hypoglycin and methylenecyclopropaneacetic acid.

Biochim. Biophys. Acta 125, 11 - 21 (1966).

110. Tsushima, T., M. Sukuma and M. Irie: Effect of changes in plasma free fatty acids level on secretion of human growth hormone.

Endocrinol. Japan. 17, 369 - 377 (1970).

Herrn Prof. Dr.med. H.- J. Quabbe danke ich für die Überlassung des Themas und für seine Hilfe und Ratschläge bei der Anfertigung dieser Arbeit.

Das Labor und der Zeichner waren mir eine gute und gewissenhafte Hilfe.

Lebenslauf

Geboren am 15.06.1944 in Königswusterhausen, Kreis Teltow, als erstes Kind des Arztes Dr.med. Ortwin Römhild und seiner Frau Barbara.
Am 14.08.1961 Flucht mit der ganzen Familie aus Ost-Berlin in den Westen.
Seit Oktober 1970 verheiratet mit dem Dipl.-Ing. Ulrich Siegers.

Schulausbildung: September 1950 bis Ostern 1955 Grundschule in Berlin-Mitte
1955 bis August 1961 Evangelisches Gymnasium Berlin-Frohnau
1961 bis Februar 1964 Kaiserin-Auguste-Viktoria-Gymnasium in Celle mit abschließender Reifeprüfung.

Studium: Sommersemester 1964 Studium der Biologie an der Universität Hamburg. WS 1964/65 bis SS 1970 Studium der Human-Medizin an der Freien Universität Berlin mit Vorphysikum im April 1965 Physikum im März 1967 und medizinisches Staatsexamen im August 1970.

bisherige Berufsausbildung: Dezember 1970 - Dezember 1971 Medizinalassistenten-Zeit auf der inneren und chirurgischen Abteilung des St. Josefs-Hospitals in Krefeld-Uerdingen mit anschließendem Erhalt der Approbation.
Januar 1972 bis Dezember 1973 Facharzt-Ausbildung in der Abteilung für Anästhesie desselben Hauses.